

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE 895

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Alain, Marie, Pierre BEAUFILS

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Mars 1928, à PARIS - 6^e

présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE COOCKAYNE

A PROPOS D'UNE OBSERVATION CLINIQUE

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir - Delavigne

PARIS - VI^e

1958

--

Année 1958

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Alain, Marie, Pierre BEAUFILS

Externe des Hôpitaux de Paris

né le 21 mars 1928 à Paris (6ème)

--

Présentée et soutenue publiquement
le

--

LE SYNDROME DE COOCKAYNE



—

A PROPOS D'UNE
OBSERVATION CLINIQUE

--

Président : Monsieur JULIEN MARIE (Professeur)

--

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1958.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROcq, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MA.
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports }	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie méd., sociale	BERNARD J.
Carcinologie	REDON
Chimie Méd.	JAYLE
Clinique Chir.	(Hôtel-Dieu MENEGAUX
	(Salpêtrière MOULONGUET
	(Cochin QUENU
	(Beaujon SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire	G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }	MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }	FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.	MATHEY
Clinique de la Tuberculose	BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des mal. du sang	MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.	ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET
Clinique des Maladies mentales et } de l'encéphale }	DELAY

MM.

Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO
	BARIETY
Cliniques Médicales	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU
	de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique Médicale Propédeutique	{ PASTEUR-VALLERY-
	RADOT
	{ LANTUEJOUL
Cliniques Obstétricales	{ VARANGOT
	{ LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique Ière Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd.Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOTILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist.nat.Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path.expérimentale et comparée	LENEGRE
Path.Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut.générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMOL
Physico-chimie méd.	N..
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie Médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	(CABROL	Pat.chir.	(DUBOST
	(DEBEYRE		(FAUREL
	(DELMAS		(FLABEAU
	(OLIVIER G.		(GERMAIN
Ana.Path.	(Melle GAU-	Pat.expéri-	(GOSSET
	(THIER V.		(LAURENCE
	(BUSSE		(LORTAT-JACOB
Bactério- logie	(GOUYGOU	Pat.expéri-	(OLIVIER (Cl.)
	(CHRISTOL		(POILLEUX
Biol.Méd.	(NEVOT	Pat.expéri-	(THOMERET
	(BOURLIERE		(VERNE (J.M.)
Chimie Méd.	(ETTORI	Pat.expéri-	(MAURICE
	(POLONOVSKI J.		(LOEPER
Dermato-syph.	(DUPERRAT	Pat.expéri-	(BOUVIER
	(TUCHMANN		(BOUDIN
Embryologie	(COUJARD	Pat.expéri-	(BRICAIRE
	(N.		(BRISSAUD
Histologie	(CORNET	Pat.expéri-	(CASTAIGNE
	(BOYER		(CONTE
Hygiène	(DEPARIS	Pat.expéri-	(DEROT
	(BASTIN		(DOMART
Mal.infect.	(DEROBERTE	Path.Méd.	(LAMOTTE
	(GAULTIER		(LAROCHE
Médecine) légale et	(HADENGUE	Path.Méd.	(MACREZ
	(DAVID		(MILLIEZ
Neurochir.	(LHERMITTE	Path.Méd.	(PEQUIGNOT
	(GRASSET		(PERRAULT
Neurologie	(LE LORIER	Path.Méd.	(RAMBERT
	(LEPAGE		(ROYER
Obstétrique	(MERGER	Path.Méd.	(THIEFFRY
	(MORIN		(TURIAF
Obstétrique	(RAVINA	Path.Méd.	(WOLFROMM
	(ROBEY		(POLONOVSKI Cl.
Ophtal- mologie)	(BREGEAT	Pédiatrie	(MOZZICONACCI
	(DESVIGNES		(JOSEPH
Orthopédie	(JUDET	Pharmacol.	(Melle LEVY
	(AUBRY		(BARGETON
Oto-rhino- laryngol.)	(MADURO	Physiol.	(DEJOURS
	(BRUMPT		(PARROT
Parasito.	(CHABAUD	Physique }	(DJOURNO
	(ABOULKER		(GOUGEROT
Parasito col.	(BARCAT	Médicale }	(KREIS
	(BAUMANN		(BARUK
Path.chir.	(CAUCHOIX	Pneumo-phtis.	(PICHOT
	(CAUCHOIX		(PICHOT

MM.
 Psych.infant.N...
 Rhumatologie DELBARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 { CERNEA

MM.
 Urologie..... KUSS
 Thérapeut..... CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.
 { AMELINE
 { HUGUIER
 Clin.Chir. { LEGER
 { PADOVANI
 { ROUX
 Clinique) { ECALLE
 obstét.) { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

MM.
 Urologie..... N...
 { DREYFUS
 Clinique Ma { HAGUENAU
 { KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté..... M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint..... Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef..... Dr HAHN
 Conservateur..... Melle GOICHON
 { Melles DUMATTRE
 Bibliothécaires..... { LE NOIR
 { LAURENT
 { QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs et
 qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A mes Parents,

avec toute ma reconnaissance
et mon affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551516_0073

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de Clinique Pédiatrique et
Sociale à la Faculté de Médecine de
Paris ,
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

A qui nous sommes très
reconnaissant pour
l'honneur qu'il nous a
fait en acceptant la
présidence de cette thèse.

Qu'il veuille trouver ici
l'assurance de notre très
respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur LEVEQUE,

Médecin Assistant des Hôpitaux de Paris,

Qui nous a fait l'honneur de
nous inspirer cette thèse
et dont la bienveillance
nous a été précieuse.

Qu'il trouve ici l'hommage de
notre sincère gratitude.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine
de Paris.

A Monsieur le Docteur DESNOYERS

Gynécologue Accoucheur des Hôpitaux de Paris,

Qui nous a guidé durant ces
années d'études.

A Monsieur le Docteur BELLANGER,

Qui nous a honoré de son
amitié.

LE SYNDROME DE COOCKAYNE

A PROPOS D'UNE
OBSERVATION CLINIQUE

S O M M A I R E

INTRODUCTION :

Présentation de l'observation.
Définition du syndrome de Coockayne.

DEVELOPPEMENT : Le syndrome de Coockayne.

Observation clinique.
Observation princeps du syndrome de Coockayne.
Observations similaires.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Des différents symptômes congénitaux ayant
des symptômes cliniques communs avec le
syndrome de Coockayne.
Surdimutité congénitale avec rétinite pig-
mentaire.
Syndrome de Laurence-Moon-Bardet et Biedl
Syndrome de Turner.
Syndrome "Progeria".

DISCUSSION :

Enquête étiologique des syndromes congéni-
taux.
Théorie génétique.
Théorie endocrinienne.
Théorie infectieuse.
Théorie dualiste.

CONCLUSION : Importance et relation des dif-
férents facteurs génétiques, hormonaux et
extrinsèques sur le développement somatique
et la croissance.

INTRODUCTION

-:-

Ce qu'il nous a été donné d'observer dans le service de Monsieur le Professeur Julien Marie, à l'Hôpital des Enfants Malades de Paris, illustre un syndrome de nanisme génodystrophique qui, pour la première fois, a été décrit par E.A. Cooockayne D.M., F.R.C.P. et publié dans les "Archives of Disease in Childhood".

La pluralité des symptômes observés pose un certain nombre de problèmes ; en effet, ceux-ci sont retrouvés dans plusieurs syndromes décrits par ailleurs et ayant leur autonomie propre, certes - mais peut-être y a-t-il lieu de grouper ces différents cas en un groupe de génodystrophies ayant des constantes communes :

- une rétinite pigmentaire,
- une surdité-mutité avec des troubles mentaux,
- enfin, un nanisme.

L'observation que nous avons relevée est superposable à l'observation princeps de Cooockayne ; bien qu'ayant recherché d'autres observations similaires, nous n'avons pu qu'en trouver un petit nombre qui seront reportées. D'autres cas présentant des caractères cliniques communs ont été feuillés et il apparaît que l'on puisse les considérer comme appartenant à la même entité nosologique, une génopathologie.

L'extrême variabilité des troubles mentaux ne doit pas être donc retenue, - le seul fait

qui compte est la présence de l'atteinte cérébrale, du simple retard psychomoteur, dans notre cas, à la démence vraie dans d'autres cas ; mais il faut se rappeler l'âge de notre enfant et le peu de temps où il a été suivi dans le service.

Ainsi limité par les données propres de notre observation, et les caractères anatomiques de la rétinite, par exemple, qui sont retrouvés ailleurs il est - dès le départ - difficile d'envisager une conclusion autre que dubitative.

LE SYNDROME DE COOCKAYNE

--

PRESENTATION DE L'OBSERVATION

Début de l'hospitalisation le 4 novembre 1957.

Sortie le 24 février 1958.

L'enfant âgé de quatre ans nous est envoyé de sa Bretagne natale.

Marie... est née à Plourha, dans les Côtes du Nord le 23 octobre 1953.

Le billet d'hospitalisation porte "Enfant de quatre ans présentant un nanisme avec surdi-mutité".

Voilà déjà définie rapidement notre petite malade.

L'étude des antécédents personnels et le contexte familial et héréditaire ont été des plus difficiles ; le père étant marin de grande pêche se désintéresse déjà de sa fille et la mère peu collaborante - et éthylique par surcroît - a négligé de nous répondre. Seuls, le service social et la grand'mère ont pu nous éclairer quelque peu, mais il ne paraît pas y avoir de cas superposables dans la famille de l'enfant.

Pesant 2.500 grammes à la naissance et mesurant 50 centimètres, après un accouchement naturel à terme, l'enfant a crié spontanément.

Quel que fut son mode d'allaitement, Marie a été jugée par les siens comme un enfant pauvre en poids, maigre et difficile à élever. La grand'mère insiste sur les difficultés d'élevage de son petit nourrisson qui ne profitait que peu ou prou et n'aurait commencé à marcher qu'à l'âge de vingt mois.

Voici quelques notions sur son développement, d'après une fiche de santé :

- A 30 mois, le poids est de 8 kg.
- A 33 mois, même poids (l'hypotrophie est notée). Par ailleurs, l'enfant joue bien, grimace beaucoup, ne parle absolument pas. Aucun son n'est articulé ; elle gribouille au crayon qu'elle sait parfaitement tenir dans sa main droite et dont elle paraît comprendre l'usage.

A cet âge, la surdité s'est affirmée de façon évidente ; elle n'entend que les sons très forts ou très aigus.

A l'âge de trois ans, le médecin note qu'elle paraît plus vivante bien que son poids soit demeuré stationnaire. La mutité est constante ; il n'y a émission d'aucun phonème.

L'étude de sa courbe pondérale montre l'insuffisance de développement somatique qui atteint le cap de dix kg à trois ans et un mois, pour remaigrir à nouveau et demeurer autour de 8,900 kg à l'âge de trois ans et demi.

Son poids à l'admission dans le service est de huit kg cinq cents : il n'y a aucune prise pondérale en une année, et ce, malgré divers traitements banaux et une cure de somathormone, qui a été pratiquée durant trois mois.

Sur le plan de la morbidité, aucune affec-

tion intercurrente grave n'est retrouvée , seule la rougeole a été retrouvée.

L'étude des collatéraux est malheureusement incomplète.

Le père paraît bien portant et indemne de toute tare congénitale ou acquise. Il mesure 1,68 m. .

La mère mesure 1,57 m et est éthylique au plus haut point ; elle a eu deux grossesses d'évolution normale.

Accouchement naturel à terme d'un garçon en 1951, lequel est bien portant.

Accouchement de Marie le 25 octobre 1953 : pas de notion de rubéole durant la grossesse ; aucun traitement hormonal ou par agents physiques.

Aucune notion précise ne permet d'affirmer dans les diverses branches de la fratrie paternelle ou maternelle l'existence d'un autre nanisme ou de surdi-mutité congénitale.

La notion d'un grand-père paternel mesurant 1,50 m est retrouvée.

Quant au frère, nous n'en avons connaissance que par le registre d'état civil, aucun renseignement ne nous est parvenu.

Ainsi donc, notre enfant est relativement situé dans sa famille de race bretonne, du côté paternel et maternel, où la pratique de la boisson paraît courante et bienvenue, quels que soient les résultats possibles et d'ailleurs insoupçonnés sur leur progéniture.

Voici comment se présentait l'enfant dans le service :

Il s'agit d'une petite fille de quatre ans, d'apparence fluette et menue, frappant par son aspect qui évoque les petites souris sorties

de l'imagination des dessinateurs de dessins animés. Tantôt calme et sommeillante dans son rêve intérieur, tantôt grimaçante et agitée.

Sa tête est petite, microcéphalie irrégulière.

La face est octogonale et plate, rehaussée par un maxillaire supérieur qui s'estompe aux plis du nez et limitée en dehors par des pommettes piriformes et colorées ; petit nez pointu et étroit ; la fente palpébrale est horizontale, sans épicanthus ; les yeux sont bruns.

La bouche paraît large, les lèvres minces et fines masquant à peine une dentition de petit rongeur, désaxée et pointant en avant.

Le menton est court, effacé et fuyant en arrière et en bas. Le faciès est élargi par deux oreilles importantes aux pavillons géométriques. Ce masque au repos rappelle certains visages de momies précolombiennes.

La chevelure est normale, cheveux châains et fins, non friables et plantés en épis nombreux rendant vain tout effort capillaire.

Voici les mensurations de l'enfant :

- Taille debout : 88 cm
- Segment supérieur : 48 cm
- Segment inférieur : 40 cm
- Envergure : 86 cm
- Périmètre thoracique : 45 cm
- Périmètre abdominal : 41 cm
- Périmètre cranien : 44 cm (la normale devrait être 50 cm).
- Diamètre bi-auriculaire : 24 cm.

Sans tenir compte encore des examens radiologiques du squelette, signalons déjà que ces chiffres sont ceux d'un âge de vingt-cinq mois. Le poids est celui d'un âge de quatorze mois, et si l'on s'en tient à ces chiffres, l'envergure devrait être de 83 cm et le segment inférieur de 34,5 cm.

La photographie de l'enfant laisse apparaître mieux que n'importe quelle description la macroskélie des membres et le défaut d'harmonie de cette architecture infantine.

Thorax court et étroit, longiligne, abdomen légèrement saillant, bassin étroit, donnant issue à des membres grêles.

Les articulations sont souples, les mains sont longues, les doigts effilés et minces. Les paumes des mains sont morphologiquement normales, les plis cutanés sont normaux, aucune anomalie des extrémités, en particulier il n'y a pas de syndactylie, ni de polydactylie.

Les membres inférieurs sont superposables en tous points ; longs et fluets, accentuant la disproportion des différents segments du corps (notons cependant un genu varum).

Et si l'on regarde l'enfant marcher, ses membres s'agitent en fléau, servant de balanciers sans qu'il y ait de troubles neurologiques, la force musculaire apparaissant normale. La démarche est en somme difficile, inhabile.

Au total, il faut retenir de cette étude morphologique, un nanisme avec microcéphalie, macroskélie relative.

L'examen clinique ne nous apprend que peu de choses :

La peau et les phanères sont normaux, pas de pigmentation anormale.

La voûte palatine est fermée, ogivale, les arcades dentaires régulières. Les dents sont de qualité normale ; cliniquement, l'âge dentaire se situe vers quatre ans. Il n'y a donc pas de retard dentaire, ce qui est confirmé par la radiologie.

Le thorax est creux ; il n'y a pas de déformations vertébrales. Aucun signe de raché-

tisme ne peut être retenu de toute cette description.

La percussion et l'auscultation des poumons et du coeur sont normales. L'électrocardiogramme est absolument normal.

L'abdomen est souple, le foie et la rate de volume normal.

Les organes génitaux externes sont d'apparence normale.

L'examen neurologique est normal : sensibilité superficielle, force musculaire et réflexes sont normaux.

La musculature oculaire est normale mais l'étude du champ visuel a été rendue très délicate du fait de la surdi-mutité.

En effet, cette petite fille est totalement sourde et muette. S'approcher d'elle en silence ou en faisant du bruit lui importe peu ; elle ne réagit que si elle voit, sinon elle demeure dans son lit d'une sagesse exemplaire.

Seul son regard est éloquent, elle n'émet aucun son et y supplée par la mimique, d'ailleurs limitée.

Nous l'avons filmée et durant la prise de vue, il fallait lui présenter des images qui devaient avoir un rapport avec ses expériences passées ; par exemple, des publicités alimentaires, un plat, pour la voir sourire et agiter ses membres exprimant ainsi sa joie. Si les images présentées à l'enfant n'évoquaient rien de connu, Marie ne réagissait plus et demeurait seule devant la caméra ; ainsi elle ne m'apparut pas curieuse de faits nouveaux.

L'enfant a été testée : "Cet enfant a un assez bon développement intellectuel ; elle

réussit dans huit épreuves de trois ans et c'est autour de trois ans que l'on peut situer son niveau psychique ; son déficit paraît lié à sa surdité".

L'examen de la vision pratiqué le 9 novembre 1957 a montré des pupilles normales. L'examen du fond d'oeil montre des vaisseaux subnormaux.

La rétine : atrophie épithélio-pigmentaire ; migration des pigments prédominant dans la région polaire postérieure.

Un deuxième examen a été pratiqué par Madame le Docteur Vallon, ophtalmologiste de l'Hôpital des Enfants Malades :

- Cornée normale.
- Chambre antérieure de l'oeil normale.
- Pupilles normales.
- Transparence normale des milieux.
- Au fond d'oeil : papille un peu pâle mais aspect pouvant être considéré comme physiologique.
- Vaisseaux rétinien normaux.
- L'ensemble de la rétine présente des altérations pigmentaires consistant en une atrophie pigmentaire diffuse permettant de bien voir le vaisseau choroïdien.
- Piqueté disséminé de pigmentation.
- Amas pigmentaires ostéoblastes typiques, surtout abondants dans la région équatoriale.

L'acuité visuelle ne peut être déterminée, mais l'enfant suit bien les objets qui lui sont présentés.

Conclusion : Aspect de rétinite pigmentaire.

Ainsi donc, voici décrite notre petite malade. Résumons-la en quelques mots simples et

percutants avant de la fouiller sur le plan biologique.

Au total : fillette de quatre ans, présentant un nanisme relativement harmonieux, sans retard osseux important, avec une surdi-mutité congénitale et une rétinite pigmentaire - ces infirmités ayant entraîné un retard psychique (que nous envisagerons sous l'angle pronostique un peu plus loin).

° °

ETUDE BIOLOGIQUE

L'étude radiologique des points d'ossification a montré la présence de 60 points, ce qui représente un âge osseux de quatre ans théorique moyen.

L'âge dentaire se situe aussi vers cet âge.

L'électroencéphalogramme : rythme de base de 6 à 7 cycles seconde, net et fourni, symétrique et normal.

Sous incitation lumineuse, il n'y a pas de modification du tracé.

Conclusion : Tracé normal.

Tension artérielle : 8/5 ; pouls 60.

Hémogramme : Hématies 4.580.000 ; Globules blancs 8.200

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Dosage des 17 cétostéroïdes :
0,60 milligramme par litre
soit 0,30 par 24 heures.

Dosage des 17 hydroxystéroïdes :
1,96 mg par litre,
soit 0,98 en 24 heures.

L'épreuve de Volhard :

1001 : 1032

Numération des éosinophiles, test à l'insuline :

- 1ère numération : 86 éosinophiles par mm^3
- 2ème numération : 26 éosinophiles par mm^3 .

Compte d'Addis : chiffre des hématies éliminées à la minute :

2090

Hypoglycémie provoquée :

Glycémie à jeun : 0,68 ‰

Injection d'une unité d'insuline.

Glycémie après 30 minutes : 0,44 ‰

" " 60 " : 0,50 "

" " 120 " : 0,50 "

" " 180 " : 0,56 "

Ionogramme :

pH : 7,34

CO_3H^2 : 22,9

CO_3H : 1,35

Chlore : 104,5 mEq

Sodium : 134 "

Potassium : 4,5 "

Protides totaux : 78 grammes

Glycémie : 1 gramme

Calcémie : 96 milligrammes ‰

Phosphore : 53 milligrammes ‰

Phosphatases alcalines : 10,7 unités

Bodansky

Urée sanguine : 0,35 grammes ‰

Cholestérol : 2,22 grammes ‰

Réaction de toxoplasmose : négative.

Frottis buccal : présence de chromatine sexuelle, il s'agit bien d'une fille.

Le bilan radiologique rénal pratiqué a montré une concentration et une élimination

normales et l'absence de malformation rénale. Les reins sont morphologiquement normaux bien que de petite taille.

°°

CONCLUSION

Devant un tel tableau, plusieurs diagnostics pouvaient être envisagés, mais le lecteur verra, en se rapportant aux différents bilans, que cette observation ne pouvait trouver sa place dans ces cadres.

Devant ce nanisme, en quelque sorte monosymptomatique ou du moins sans altérations biologiques importantes, on peut éliminer :

- un nanisme myxoedémateux,
- un nanisme rénal (les urographies sont normales, pas d'ostéodystrophie, un Volhardt normal),
- un syndrome de Turner (mais pas de malformation associée et la présence de chromatine sexuelle),
- un nanisme hypophysaire (mais il n'y a pas de retard de l'âge osseux, l'épreuve insulinique est normale).
- un syndrome de Fanconi (mais là encore, la formule sanguine est normale),
- la Progeria.

Mais d'autres syndromes pouvaient être évoqués, en particulier le syndrome de Laurence, Moon et Biedl, et surtout le syndrome de Cockayne.

Il nous faut maintenant envisager les syndromes précités pour conclure notre observation et étudier les deux facteurs cliniques communs, à savoir la rétinite pigmentaire et la surdi-mutité.

Nous résumerons d'une part les observations de Cooockayne, et d'autre part les observations de Laurence, Moon et Biedl.

° °

OBSERVATION PRINCEPS DE COOCKAYNE

Nanisme avec atrophie de la rétine et surdité

o

Les deux enfants atteints de cette dystrophie, une fille âgée de 7 ans et 11 mois et un garçon âgé de 6 ans et 3 mois, furent hospitalisés à l'Hôpital des Enfants Malades, Grest Ormond Street, en juin 1935.

Les parents qui étaient du Nord du Hampshire, sont de race anglaise, normaux, sans consanguinité et ils ont été capables de tracer l'occurrence de la condition de leurs ascendants et collatéraux.

Le Dr. N.F. Kendall qui les soignait avant leur admission a précisé qu'avant leur mariage, les parents vivaient à 16 miles de distance et que leurs familles avaient vécu à proximité pendant un certain temps et il n'est pas invraisemblable qu'il y ait eu mariage entre elles quelques générations auparavant.

Il y a quatre enfants plus vieux :

- 3 filles âgées respectivement de 18, 15 et 12 ans,
- et 1 garçon âgé de 10 ans,
- et un plus jeune, un garçon âgé de 3 ans qui est plus grand que l'un et l'autre des enfants atteints.

Les nains sont si semblables d'apparence, d'allure et de construction, que la même description générale suffira. Tous deux ont

une petite tête, celle de la fille étant plus petite, mais si la voûte du crâne est aplatie et la circonférence petite, la forme générale est normale et aucun des enfants n'a le front rétrogradant, caractéristique de la microcéphalie.

Leur figure est petite, avec des yeux enfoncés et un maxillaire supérieur proéminent. Ils sont bâtis "légèrement" avec un tronc court et menu, des jambes démesurément longues et des pieds et des mains proportionnellement trop grands. Les 3ème et 4ème doigts de la main sont déviés un peu en arrière de la ligne médiane.

Tous deux sont actifs et leurs mouvements sont rapides et "comme ceux d'un oiseau". Ils sont amicaux et joueurs, invariablement de bonne humeur et rient de bon coeur à la plus légère provocation.

S'ils sont imitateurs, ils ont un certain esprit d'initiative et en jouant avec des jouets ne sont pas plus destructeurs que la plupart des enfants de leur âge et de leur classe.

Ils émettent fréquemment des bruits qui, au premier abord, semblent être des paroles, mais les mots peuvent rarement être reconnus, si ce n'est que l'on a entendu la fille dire "maman" et "fais-le encore" et le garçon a dit "docteur" plusieurs fois.

Ils ne répondent pas à leur nom pas plus qu'ils n'obéissent aux mots ou ne font attention aux bruits faits derrière eux, mais ils obéissent rapidement aux signes.

Mr. James Crooks, F.R.C.S. qui les a vus, dit que s'ils ne sont pas totalement sourds, leur audition est très grandement atteinte. Il est difficile de dire à quel point leur retard est dû à leur déficience mentale. Leur

comportement n'est pas celui habituel des enfants sourds. Leur intelligence paraît être un peu en dessous de la moyenne et ils sont bien plus excitables et rient beaucoup plus rapidement que des enfants d'âge mental normal sourds ou non.

Tous deux ont une peau squameuse et érythémateuse sur le dessus des mains et des poignets, les jambes, le visage et les oreilles dont, d'après les dires de la mère, l'état empire après une exposition au soleil ou au vent. Les pieds et les mains sont froids même par temps chaud.

Le Docteur R.T. Brain considère que cet état est trophique. Les radios du squelette montrent que leur crâne est d'allure semblable avec la voûte basse, mais chez la fille, la voûte est beaucoup plus épaisse tandis que chez le garçon, elle est légèrement plus épaisse que la normale.

Chez la fille, le plancher de la fosse pituitaire est saillant en son milieu ; chez le garçon l'allure est normale ; mais, chez tous deux, la fosse est anormalement petite.

Les vertèbres, les os longs et les dos des mains et des pieds sont de structure et d'aspect normaux chez les deux enfants.

° ° °

Examen ophtalmologique.

Mr. Arnold Sorsby, F.R.C.S. a aimablement effectué un examen ophtalmologique et décrit le compte rendu suivant :

Extérieurement, les deux enfants présentent des yeux normaux quant à la taille et à la position. Les mouvements oculaires sont complets. Le parallélisme n'est pas perturbé. Il n'y a pas de nystagnus. Les globes appa-

raissent enfoncés, résultat probable du prognathisme du maxillaire supérieur.

Le cristallin (media) est clair.

Le fond d'oeil donne ce qui suit :

- Papilles : atrophie considérable du type cireux vu dans l'atrophie optique rétinienne.

- Vaisseaux : les artères nettement étroites et les veines sont fortement atteintes. Le fond est rouge sombre. La choroïde n'est pas vue (choroïdal pattern). Le réflexe musculaire est absent.

Dispersés sur tout le fond d'oeil, mais groupés particulièrement du côté des zones centrales, il y a un certain nombre de petits points noirâtres, comme ceux vus dans le "fond d'oeil sel et poivre", (salt and pepper fundus) mais se distinguant de l'aspect classique de la pigmentation par placards régulièrement et nettement disposés dans la zone centrale.

La topographie des troubles pigmentaires n'est pas parallèle à la topographie vasculaire.

L'aspect des deux enfants est identique si ce n'est les troubles pigmentaires qui sont plus importants chez le garçon.

Le fond d'oeil est caractéristique d'une atrophie rétinienne extensive avec éparpillement de pigments. L'absence de lésions définies choroïdo-rétiniennes et la symétrie élimineraient l'hypothèse de syphilis congénitale seule condition exigeant le diagnostic différentiel à partir de l'atrophie rétinienne.

Leur vision de jour est bonne et ils ne semblent pas avoir d'aveuglement nocturne,

mais aucun test précis ne peut être effectué.
Les champs visuels ne peuvent être évalués.

°°

Investigations détaillées.

Ce qui suit est un rapport de l'historique, la condition physique et les investigations effectuées sur les deux enfants.

Pearl D. 7 ans et 11 mois, pesait 2.604,75 g à sa naissance et commença à "parler" à 11 mois, marcha à 3 ans et demi. Elle vient juste de commencer à aller en classe. Pour y aller, elle doit marcher 3 km,218 mais sa présence y est irrégulière. Sa croissance a toujours été lente. Son appétit est petit. Ses cheveux sont marron foncé, ses yeux marron .

Taille : 93,61 cm

Poids : 12, 231 kg

Périmètre cranien : 43,946 cm

Périmètre thoracique : 48,05 cm

Périmètre abdominal : 43,01 cm

Périmètre des mains à la base du pouce:15,18 cm

Longueur des mains : 12,65 cm

Longueur des bras : 43,01 cm

Longueur des pieds : 16,445 cm

Longueur des jambes : 50,60 cm.

Les dents comprennent 4 incisives inférieures et deux canines (seconde dentition) normales. Les dents de la première dentition sont cariées.

B.W. : négatif

Kahn : négatif

Urée sanguine 38 mg %

Azote non protéique : 32 mg %

Cholestérol : 173 mg %

Calcium sanguin : 11,9 mg %

Phosphore sanguin : 3,9 mg %

Sucre à jeun : .078 % après 5 minims d'adrénaline, le tableau sanguin est de :

- Après 20 minutes : .142 %
- après 40 minutes : .108 %
- après 60 minutes : .107 %

Excrétion Urée : (test concentration urée)

	Urée %	Volume d'urine cc
Avant urée	2,65 %	68
Après 1ère heure	2.24	8
Après 2ème heure	2.42	18
Après 3ème heure	1.52	21

o

David D. 6 ans et 3 mois. Pesait 3.850,5 g à la naissance. Il se tint debout à 2 ans et commença à marcher à 2 ans et demi. Il a seulement commencé à être propre 10 mois avant son admission (hospitalisation). Il a toujours grandi lentement. Les testicules ne sont pas descendus et le pénis est d'une taille normale. Les cheveux sont châtain. et les yeux bleus.

Taille : 94,875 cm

Poids : 17,665 kg

Périmètre cranien : 48,07 cm

Périmètre thoracique : 50,6 cm

Périmètre abdominal : 46,815 cm

Périmètre des mains : 15,17 cm

Longueur des mains : 12,65 cm

Longueur des bras (de l'épaule au bout du médium) : 41,745 cm

Longueur des pieds : 13,915 cm

Longueur des jambes : 46,815 cm

Les dents (première dentition) sont cariées, mais autrement normales.

B.W. : négatif.

Urée sanguine : 38 mg %

Albumine plasma : 4,18 %

Globuline : 1,93 %

Fibrine : 0,33 %

Nitrogen total : 6,44 %

Azote total non protéique : 32 mg %

Cholestérol sanguin : 198 mg

Calcium : 11,3 mg

Phosphore : 4,3 mg.%

Sucre sanguin à jeun : 0,72 %

Après 5 minims d'adrenaline, le tableau du sucre sanguin donne :

- Après 20 minutes	.093 %
- après 40 minutes	.124 %
- après 60 minutes	.121 %

Excrétion de l'urée (test de la concentration de l'urée) :

	Urée %	Volume d'urine cc
Avant urée	4,45 %	80
Après 1ère heure	4,80	12
Après 2ème heure	3,46	17
Après 3ème heure	3,49	16

°°°

DISCUSSION.

J'ai été incapable de trouver un rapport d'aucun cas semblable et Mr. Sorsby, qui est très au courant de ce qui est paru sur les conditions du développement et de la dégénérescence de la rétine ne peut me citer aucune référence se rapportant à un cas identique.

Cet état semble être étroitement proche de la rétinite pigmentaire avec surdité, mais bien que dans ce syndrome la surdité varie d'une surdité partielle à une surdité-mutisme

les changements (altérations) rétinien sont différents.

Dans les séries de cas de Usher, la pigmentation "poivrée" était quelque peu présente, mais était accompagnée de pigments "comme de la mousse" ou par la pigmentation la plus typique comme des "corpuscules d'os" quant à la forme (ostéoblastes).

Même dans ces cas, n° 7, 12, 13, et 24 où il n'y avait pas plus d'un enfant atteint dans la lignée, la pigmentation comme du poivre se retrouvait seulement sur un parent alors que chez les autres, elle était typique et chez deux de ces familles, il n'y avait pas de surdité associée avec le pigmentosa rétinien.

Julien Bell dans sa monographie dans "The Treasury of Human Inheritance" inclut une famille avec deux membres atteints décrits par Dering (n° 180).

Les pères étaient frères et les mères étaient tante et nièce. Un cousin eut une pigmentation diffuse atteignant la papille, les vaisseaux rétinien furent resserrés et il y avait une cataracte polaire postérieure dans chaque cristallin.

Chez un autre cousin, on observait des traînées de pigment dans la rétine.

Hepburn décrit un frère et une soeur avec une rétinite pigmentaire sans surdité. Chez le frère, la plupart des pigments étaient du type "poivré" quoique des amas en forme de corpuscules osseux soient également présents. Le frère avait les pieds et les mains froids et la soeur avait les mains froides mais il n'existe aucune mention traitant de condition dystrophique de la peau.

Nettleship; dans sa très nette observation, pour laquelle il consulta les premières publications tout en analysant ses nombreuses séries de cas de "pigmentosa rétinien", donne une liste d'anomalies trouvées en association avec ce pigmentosa, mais on ne voit pas de nanisme parmi elles.

Julien Bell, dans sa monographie, cite également toutes les anomalies qui ont été trouvées chez des gens atteints de pigmentosa rétinien. Il n'y a pas de cas de nanisme ou de réduction de la taille avec augmentation en épaisseur du crâne, mais les pieds et les mains froids sont mentionnés par quelques auteurs.

La déficience mentale est assez fréquente, mais les gens atteints de pigmentosa rétinien et qui sont déficients mentalement, sont généralement faibles d'esprit ou bêtes et s'ils présentent quelque altération du caractère, ils sont moroses. A ce degré, leur niveau mental est très dissemblable de celui des deux enfants (Pearl et David).

La rétinite pigmentaire avec surdité ressemble au syndrome décrit dans ce papier non seulement cliniquement, mais aussi dans ses incidences familiales et est héréditaire des deux parents depuis 40,2 % de ces cas ont des parents consanguins.

C'est rare, car seulement 3,3 % des cas de pigmentosa rétinien de Nettleship sont associés avec la surdité et seulement chez 4 % des sourds-muets, en dehors de 1,229 cas établis par autorité, on trouve un pigmentosa rétinien.

Sous certains rapports, le syndrome est comparable à une idiotie juvénile amaurotique, mais la pigmentation de la rétine est plus punctiforme et étendue, le niveau mental

est différent et on n'a pas trouvé de nanisme associé à une idiotie amaurotique.

° ° °

NANISME AVEC ATROPHIE DE LA RETINE ET
SURDITE

par E.A. Cooockayne

°

Sous ce titre, j'ai décrit en 1936, une soeur et un frère. A cette époque, ils étaient invariablement de bonne humeur, rapides dans leurs mouvements et très excita-
bles, riant beaucoup plus rapidement que des enfants d'un esprit normal.

Le grand-père maternel mesurait environ 152,40 cm ; la grand'mère maternelle était un peu plus grande. Ils eurent neuf enfants:

- Le premier était un garçon d'une taille de plus de 182,88 cm qui eut quatre enfants, deux garçons et deux filles, tous gros et normaux.

- Le second, une fille de 152,40 cm qui eut un fils de 182,88 cm.

- Le troisième, une fille de 152,40 cm qui eut un fils et une fille normaux.

- Le quatrième, un garçon de près de 182,88 cm qui eut deux fils et une fille, tous grands.

- Le cinquième, une fille de 152,40 cm qui n'eut pas d'enfants.

- Le sixième, un garçon de 137,16 cm qui eut sept enfants, un fils, trois filles, un fils et deux filles, la seconde grande.

- Le septième enfant fut Mrs D. mesurant 154,94 cm dont les enfants font l'objet de ce papier et seront décrits ultérieurement.

- Le huitième enfant, un garçon de 192,02 cm qui eut dix enfants dont six garçons tous plutôt grands.

- Le neuvième enfant, un garçon de 182,88cm qui n'eut pas d'enfant.

°°°

Mrs D. eut huit enfants, les trois premiers furent des filles, toutes grandes, la seconde étant la plus grande de la lignée.

Le quatrième fut un garçon aussi grand que la troisième fille.

Vinrent alors Pearl et David suivis d'une fille qui mourut bébé suivie elle-même d'un garçon âgé de 13 ans et qui est déjà aussi grand que sa mère.

Mr. D qui dit qu'il n'est pas de lui, était environ le cinquième d'une lignée de neuf ou dix dont la plupart étaient d'une taille moyenne, sauf un très petit qui devint jockey.

°°°

Pearl D. née le 11 juillet 1927 pesait 3.061,8 g à la naissance, 7.626,15 g à 1 an et à 2 ans 9.072 g et à 3 ans et 10 mois 10.432 g.

David D. né le 7 mars 1929 pesait à la naissance 2.968,40 g ; à 14 mois : 8.618,4 g ; à 2 ans : 9.525,6 g ; à 3 ans : 10.422,8 g et à 4 ans : 12.077,1 g et à 5 ans 14.515,2 g.

Pearl D. âgée maintenant de 17 ans et 11 mois, mesure 91,5538 cm avec une tête de 45,72 cm de circonférence.

La tête apparaît petite avec une abondante chevelure noire soyeuse. Le visage est très frappant, prognathe avec des yeux profondément enfoncés et une fonte partielle de la graisse orbitaire, le nez proéminent et droit et les incisives médianes grandes.

Les globes oculaires sont rentrés avec des pupilles obstruées.

La cornée est claire.

Il n'y a aucun signe d'infection intra-oculaire et la tension est normale.

Le palais est hautement ogival et le bord alvéolaire est épais.

Pearl est très mince, avec une poitrine non développée, absence de poils axillaires, mais du poil pubien. Elle a été formée à 13 ans et ce régulièrement une fois par mois jusqu'à ce qu'elle ait été opérée de la cata-acte, il y a deux ans. Depuis, elle n'a eu que deux cycles.

Les pieds sont froids et bleus, même par temps chaud, et les bras, les jambes et le tronc sont couverts de naevi.

L'examen physique fut difficile mais ne révèle aucune anomalie du coeur, des poumons ou de l'abdomen.

Les réflexes patellaires étaient exagérés et le réflexe cutané plantaire se fait en flexion.

Les mains apparaissent exagérément grandes ; il y a une limitation de la flexion à la première métacarpophalangienne des deux mains et une légère extension de la seconde, tandis que les mouvements des autres articulations des doigts sont normaux. La flexion du poignet est limitée, mais l'extension est totale. Il y a une légère limitation de l'ex-

tension aux coudes, tandis que la flexion est totale et le mouvement des épaules est normal.

Le second orteil est plus court que le gros orteil ou le troisième orteil, les genoux présentent une sorte de flexion permanente avec contraction des muscles, mais les mouvements à la hauteur des hanches sont normaux.

Elle est tranquille et s'assied satisfaite, jouant avec un morceau de ficelle. Elle peut s'habiller et se moucher. Elle sourit quand on la chatouille, mais crie quand elle est déshabillée.

La cécité et la surdité ne permettent pas d'évaluer le degré d'insuffisance mentale. A cause de son impulsivité, il a été impossible de mener à bien une étude complète (rayons X) de son squelette et le Docteur Kemp a été satisfait avec la radio du crâne. Il relate que les os du crâne sont très épais mais celle-ci ne permet pas de voir le contour de la fosse pituitaire.

Trois jours après son admission à l'hôpital, elle eut une attaque brusque marquée par une respiration stertoreuse et un pouls rapide et irrégulier.

A l'auscultation, un pouls bigéminé et irrégulier. Après une injection de $\frac{1}{2}$ à 1 cm³ de coramine, l'attaque cessa brusquement et le rythme cardiaque redevint normal. La mère nous dit que précédemment, elle avait eu une attaque similaire, quoique moins forte. Une fois que la coramine fut administrée, on remarqua qu'il y avait une période latente d'environ 3 secondes avant qu'aucune réaction contre le mal de la piqûre apparaisse et puis il y avait une réaction violente.

David D., âgé de 16 ans et 3 mois, mesure 113,03 cm avec une tête de 48, 26 cm.

Sa mère nous dit qu'il a été en classe à 5 ans $\frac{1}{2}$ mais ne pouvait rien apprendre dans une école ordinaire. On découvrit qu'il était sourd et on le mit dans une école de sourds à Exeter où il commença à faire quelques progrès.

Il attrapa alors la rubéole et depuis n'a jamais parlé, ni entendu.

Il n'a pas été en classe pendant 6 ans. Sa vue était passablement bonne, mais elle a baissé pendant 6 ans, cependant il n'est pas encore aveugle.

A l'examen, il semble être intelligent, mais étant presque complètement sourd et aveugle, il est impossible de déterminer son niveau mental.

Son acuité visuelle est entre 3/60 et 6/60. Les deux cristallins présentent une opacité dense, mais fine qui voile les images du fond d'oeil. On peut cependant voir les papilles optiques qui présentent une condition d'atrophie optique primaire, ayant la pâleur de la mort avec de très petits vaisseaux.

On ne peut voir assez bien le fond d'oeil pour évaluer la pigmentation, qui a été notée il y a 10 ans. Le traitement de ses yeux a été tenté au moyen de l'atropine, alors que l'opacité paraissait légèrement plus dense au centre des cristallins qu'à la périphérie. Les pupilles se dilataient mais l'acuité visuelle ne semblait pas s'améliorer.

L'opération des cristallins n'était pas indiquée étant donné l'atrophie optique qui est la principale cause de sa faible vue actuelle.

Il peut s'habiller, boutonner sa chemise avec une main et mettre ses chaussures en nouant les lacets rapidement et correctement. Quand je l'ai vu mettre une chaussette à l'envers, il la retourna immédiatement.

A l'intérieur, il aime beaucoup jouer avec une lampe électrique mais préfère être dehors. On dit qu'il aide son père qui est bûcheron en se servant d'une petite serpe et en mettant le bois en tas.

Il sourit et fut aimable au début, mais opposa une résistance lorsqu'on tenta de l'examiner, se débattant, essayant de pincer et de donner des coups de pied, et pleurant de rage. Aussitôt qu'on l'autorisait à s'habiller, son caractère violent se dissipait et il redevenait à nouveau aimable.

Il est d'apparence mince, avec des cheveux châtain et des yeux bleus, un nez long et proéminent et des yeux enfoncés et creux. Il a un palais haut et étroit, le bord alvéolaire est large et les dents sont cariées. La peau est rugueuse et sèche, celle de la figure pelant à cause des coups de soleil, et ses pieds sont bleus et froids, mais moins que ceux de sa sœur.

L'examen de la poitrine et de l'abdomen ne révèle rien d'anormal. Absence de poil axillaire. Le poil pubien est réparti comme chez la femme, la taille du penis est proportionnée à sa taille, le testicule droit est plutôt petit et le gauche non descendu.

Les réflexes du genou et de la cheville existent mais il est impossible d'évaluer le réflexe cutané plantaire.

L'urine est acide avec trace d'albumine, sans sucre et on peut voir d'occasionnels leucocytes et des cellules épithéliales.

Les mains sont grandes, les articulations des mains sont enflées. La flexion des pouces est limitée ainsi que celle des premiers doigts à l'articulation de la métacarpo-phalangienne.

Au poignet, l'extension est très réduite, mais la flexion des genoux est légère et le droit ne peut pas se détendre à cause de la contracture des muscles. Le deuxième orteil du pied gauche est plus court que le gros orteil, mais le pied droit est normal. L'articulation de la hanche fonctionne normalement. Il ne marche pas aussi bien qu'il le faisait et a tendance à tituber et à tomber, mais ceci est peut-être dû à une baisse de la vue.

Le Dr. F. H. Kemp a seulement pu prendre une radio des mains et du crâne. Il dit que le degré de maturité squelettique est normal pour son âge et que les os sont petits et le crâne très épais.

L'état , qui est probablement rétrograde, semble être une entité définitive qui n'a pas été décrite précédemment. Il est caractérisé par le nanisme avec prognathisme, épaississement des os du crâne et autres changements du squelette, forme particulière de la pigmentation de la rétine, atrophie optique et cataracte, surdité et déficience mentale. Les extrémités sont froides et bleues.

S'il est possible d'observer les enfants, il sera intéressant de voir si d'autres évolutions se produisent dans l'avenir.

Je suis très reconnaissant au Professeur Ida Mann de m'avoir permis d'examiner à nouveau les enfants et pour son rapport sur l'état de leurs yeux et au Docteur F.H. Kemp pour avoir pris des radios de leur crâne et de leurs mains.

	A.P.	J.P.
Date examen	26/2/1948	6/1/1948
Age chronologique	15 ans	9 ans et 9 mois
Age mental	2 ans et 3 mois	2 ans et quatre mois
Quotient intelligence	14 (idiot)	24 (idiot)
2 ans	Test Formboard Identification par le nom⁽⁴⁾ Block Tower Vocabulaire "tableau" Combinaison de mots Commandes simples <u>100 % passé</u> Nommer des objets (17 % passé) Enfilage de perles)34 % Cercle)passé	Test Formboard Identification par le nom⁽⁴⁾ Parties du corps Vocabulaire descriptif Combinaison de mots) 34 % Commandes simples)passé <u>100 % passé</u> Parties du corps Identification par le nom (34 % passé) Enfilage de perles) 34 % Pont Block)passé
2 ans 1/2		
3 ans		

Echelle de Merrill-Palmer : Test d'analyse.

	A.P.	J.P.
Date examen	1er janvier 1948	1er janvier 1948
Age chronologique	14 ans et 10 mois	9 ans et 9 mois
Age mental	2 ans et 5 mois	2 ans et 5 mois
Résultat (note)	18	23
18 à 23 mois	<u>Test</u> Lancée de balle Tour droite Questions : Wallin peg board A Wallin block Pieds croisés 16 cubes Répétition des mots Station sur un pied	<u>Test</u> Commandements Lancée de la balle Tour droite Questions: Wallin peg board A Wallin block Pieds croisés 16 cubes Répétition de mots Plier un papier

24 à 29 mois

16 cubes
Wallin Peg board A
Drawing up string
Couper avec des ciseaux

Se reconnaître dans un miroir

30 à 35 mois

Un bouton
Pyramide à 3 cubes

16 cubes
Pyramide à 3 cubes
Jeu de cubes
Fermer le poing et remuer
pouces

36 à 41 mois

Reproduire un cercle
Petit tour rose
Pyramide à 3 cubes

Reproduire un cercle
Pyramide à 3 cubes

42 à 47 mois

Pyramide à 3 cubes

Normes de Gesell : test analytique

	A.P.	J.P.
	Test	Test
Age chronologique	14 ans et 10 mois	9 ans et 9 mois
Age mental approx.	2 ans et 5 mois	2 ans et 5 mois
24 mois	Courir à différentes vitesses. Donner un coup dans une balle. Construire une tour de briques. Répéter des phrases de 3 ou 4 mots. Placer des blocs sur un banc. Aligner des briques. Utiliser des phrases de 3 mots. Nommer 7 cartes postales. Nommer 2 objets tests. Pouvoir manger à la cuillère. Demander pipi. Enfiler et enlever un vêtement. Communiquer une expérience immédiate.	Passer les mêmes épreuves de test que son frère.

30 mois

Pouvoir demander pour un autre.
Jouer avec plusieurs cubes à la fois.

Gestes de la vie domestique.
Jouer habituellement tout seul,
mais avoir plus de contact
qu'on ne s'y attend.
Pouvoir marcher sur la pointe des
pieds très sûrement.
Sauter à pieds joints.

Essayer de se tenir sur un pied.
Tenir une plume entre les doigts.
Identifier 7 cartes postales.
Aider à enlever des choses (si on le
lui demande).

36 mois

Faire un pont avec des cubes.
Dessiner un cercle.
Nommer 8 cartes postales.

Tableau 3

Test de tolérance du sucre

	A.P.	Urine	J.P.
Densité	70 mg %		
½ heure	200 mg %	Néant	84 mg %
1 heure	195 mg %		204 mg %
1 heure ½	79 mg %		191 mg %
2 heures	43 mg %	Sucre +	66 mg %
			52 mg %
			Néant
			Sucre +
Taux du métabolisme de base (Dr. C. Pillman Williams, Royal Free Hospital) - 17,5 (calculé d'après le poids et / ou d'après l'âge).			

Tableau 4

Faits cliniques de maladies variées à "Multiple Germ-Phase Defect"

	Syndrome de Werner	Syndrome de Rothmund	Progeria	Cas de Cockayne	A.P. et J.P.
Familial	+++	+++	0	+	+
Age assaut	20 à 30 ans	3 mois à 30 ans	2 à 5 mois	1 an	1 an ?
Consanguinité	+	+	0	?	0
Courte stature	+++	+	++++	++++	++++
Changements de la peau	++++	++++	+	++	+
a) très tirée au-dessus du tissu	+++	0	+	Visage seulement	Visage seulement
b) mince et atrophique	+++	++ 3 mois	+	0	+
c) Télangiectasie	+	+++	0	0	0
d) Scaling	++	+++	+	+	+
e) Pigmentation et dépigmentation	+	+++	+	+	+
f) Ulcères	++++	0	0	0	0

	Syndrome de Werner	Syndrome de Rothmund	Progeria	Cas de Cockayne	A.P. et J.P.
g) Rides et présen- lité	+	0	+++	0	+
Chute des cheveux	+++ (âge 20 à 30 ans)	+ (âge 40 ans)	+++ (âge 2 à 5 mois)	0	(+)
Perte de la graisse sous-cutanée	+++	+	+++	+	+
Cataractes	+++ (âge 20 à 30 ans)	+++ (âge 3 à 4 ans)	0	(visage) +++ (âge 15 ans)	(visage) 0
Atrophie muscle parties distales	+++	+	+++	?	??
Ostéoporose	+++	0	++	0	++
Déformation articula- tion	+++	+	+++	+	+
Calcification intra- crânienne	0	0	0	0	+++
Retard sexuel	+++	++	+++	+	+++
Rareté du poil sexuel	+++	++	+++	+	+++
Augmentation de la thyroïde	+	0	0	0	0

Proptose	+++	0	++++	0	0
Artériosclérose	+++	+	++++	1)?Rétine 2)?Attaque coronaires	A.P. seulement
Calcification des vaisseaux sanguins	+++ (vaisseaux de la peau) +(peut-être inflammatoire)	0	+	0	+++
Cordes vocales		0	0 (voix élevée)		? Légèrement enrouée
Pigmentation réti- nienne	0	0	0	++++	++++
Atrophie optique	0	0	0	++++	+++
Asymétrie des doigts	(+)	-	0	+	+
Splénomégalie et hé- patomégalie	0	0	0	0	+
Tendance diabète	+	0	0	0	+
Surdité	0	0	0	Sucre sang. courbe norm.	+
Microcéphalie	0	0	0	++	+++
Déficiência mentale	0	0	0	+++ ++	+++ +++

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

-:-

DES DIFFERENTS SYNDROMES CONGENITAUX AYANT DES
SYMPTOMES CLINIQUES COMMUNS AVEC LE SYNDROME
DE COOCKAYNE

-:-

A PROPOS DU SYNDROME DE LAURENCE, MOON, BARDET
.....
ET BIEDL
.....

On peut le résumer brièvement par ces symptômes :

- obésité de type hypophysaire,
- hypogénitalisme,
- rétinite pigmentaire,
- polydactylie,
- arriération mentale.

L'observation suivante est empruntée à
B. Bergman M.D. de New-York.

N.K. est un garçon de race blanche âgé de 6 ans qui a été hospitalisé avec le diagnostic d'obésité et de diminution de la vision.

A la naissance, polydactylie bilatérale et post-axiale. A l'âge de trois ans, on consulte un médecin pour cette obésité et hypogonadisme et l'on entreprit un traitement d'hormone ante-hypophysaire, thérapeutique poursuivie durant trois mois sans effet.

Dix-huit mois avant l'hospitalisation, on

remarque une baisse de l'acuité visuelle. Un oculiste prescrit des verres qui améliorent passagèrement la vision.

A l'examen, on constate une obésité avec faciès arrondi et un hypogonadisme (descente incomplète des testicules) et un polydactylisme. La tension artérielle est à 10/7 ; voix infantine très aiguë.

Les radios osseuses sont normales. Le test à l'A.C.T.H. est normal. L'électroencéphalogramme est normal. L'âge mental est de quatre ans et le quotient intellectuel est de 66.

Au fond d'oeil, atténuation artérielle et zone de pigmentation signant une rétinite.

L'étiologie de ce syndrome est obscure, mais on croit qu'il est dû à une insuffisance hypothalamique, résultant probablement de facteurs génétiques ; l'hypogonadisme serait lié à un trouble de l'axe diencéphalo-hypophysaire avec absence de gonadotrophines.

Ce syndrome se transmettrait sur le mode récessif. Dans la plupart des cas, on ne retrouve qu'une partie des éléments de ce syndrome. De très nombreuses publications illustrent cette diversité, et parfois la rétinite pigmentaire est associée à une surdité cochléaire (Molitch : Encyclopédie médico-chirurgicale : ophtalmologie 21243 B 10 Page 4).

° ° °

SURDI-MUTITE CONGENITALE

AVEC DEGENERESCENCE PIGMENTAIRE RETINIE

d'après B.H. Petterson

L'examen de ces trois cas représente un grand intérêt après notre étude ; c'est un exemple rare de l'association de ces trois

affections, surdi-mutité, dégénérescence pigmentaire de la rétine et troubles mentaux, et ce d'autant plus qu'il s'agit de sujets adultes, laissant peut être augurer de l'avenir de la petite Marie.

Nettleship (1909) semble avoir été le premier à étudier la fréquence de cette association. Etudiant 976 familles portant des traces de dégénérescence du pigment rétinien, soit 1681 personnes qui souffraient de la maladie, il constata qu'un tiers était muet. Il établit que 4 % des sourds-muets développaient une rétinite pigmentaire.

Parsons et Duke Elder (1948) établissent que les malades avec une rétinite pigmentaire souffrent fréquemment de troubles mentaux.

Tregold (1947) remarque qu'un certain nombre de cas de surdi-mutité sont associés à une rétinite pigmentaire.

Walsh (1947) donne une liste importante d'anomalies qui peuvent apparaître avec la rétinite, parmi lesquelles, le syndrome de Laurence Moon Bardet et Biedl, une ophtalmoplégie progressive, un nanisme et retard mental et autres lésions dégénératives du système nerveux central.

La raison pour laquelle la rétinite est quelquefois associée à une surdité par atteinte du nerf cochléaire est obscure. Sirles et Slaughter pensent que la fréquence de cette association est liée à la parenté morphologique de la rétine et de l'oreille interne. Ils retiennent l'opinion de Waldeyer, que le canal cochléaire et la rétine ont des cellules pigmentaires comparables.

Ewing constate en 1930 que lorsque la surdité est associée à une rétinite, les troubles au niveau de l'épithélium du labyrinthe sont pratiquement superposables à ceux de la rétine.

Il faut se reporter à l'embryologie pour expliquer alors cette atteinte concomitante, le seul facteur commun au développement de l'épithélium sensoriel de la rétine et de l'ouïe est leur origine ectodermique.

Première observation.

Ces trois cas concernent des soeurs. Deux d'entre elles sont sourdes-muettes avec débilité congénitale et rétinite pigmentaire et la troisième est une épileptique sourde et idiote.

R.L. est née en 1900, à terme ; son premier âge paraît avoir été normal. A l'âge de 6 ans, on l'envoie à l'école ; elle apprend à communiquer par signes. A 23 ans, elle est reconnue comme aliénée et admise dans un hôpital psychiatrique. Elle est alors considérée comme une débile congénitale difficile à juger vu sa surdi-mutité. Et pourtant en trois semaines, elle s'améliore et rend de menus services.

Après deux ans, elle quitte le service, mais refait une dépression, rapportée à un complexe de frustration. On remarque la baisse de l'acuité visuelle et l'on découvre une rétinite pigmentaire évoluant de longue date..

Le fond d'oeil montre des disques pâles, en taches de cire avec des artères filiformes; il y a une petite opacité cristalline postérieure.

L'examen otologique révèle une très importante surdité par atteinte conductrice.

Les constantes biologiques sont normales, le Wassermann est négatif.

Les caractères sexuels sont normaux.

Son âge mental est de 6 ans ; "bonne pour les tests mnésiques mais non pour les tests

de compréhension, très désavantagée par sa surdité, mais elle peut lire sur les lèvres".

Deuxième observation.

E.L., une fille née en 1902 ; la surdité est rapidement remarquée. Agée de six ans, elle est considérée comme une fille étrange. Sa vision décline progressivement et à l'âge de quarante ans, elle est pratiquement aveugle. Toujours considérée comme débile, elle fut internée.

Au total, on retrouve le même syndrome que chez sa soeur, mais avec une rétinite plus importante et une cataracte. L'examen physique ne montre rien d'autre que la surdité (A noter sa petite taille) . L'examen psychologique lui donne un âge mental de six ans.

Troisième observation.

Une fille qui, à l'âge de 18 ans fait des crises épileptiques ; devant l'aggravation des troubles caractériels, elle est internée. A cause de sa surdité, elle ne parlait qu'à peine et de façon confuse.

Elle est améliorée par la psychothérapie, mais son âge mental est très inférieur à la moyenne et il n'y a pas d'amélioration de son quotient intellectuel : elle se suicide à l'âge de trente ans. Pas de défaut de vision.

Histoire de la famille.

Le père est normal. La soeur du père est débile et sourde. La mère mourut à l'âge de 71 ans de maladie.

Fils aîné : normal, marié ; a eu des enfants normaux.

Les deuxième et troisième enfants sont les cas rapportés.

Le quatrième enfant est une fille qui eut des enfants normaux.

Le cinquième enfant est le troisième cas rapporté.

Le sixième enfant est une fille normale.

°°°

Avant d'aborder la discussion, il est peut-être utile de rappeler la définition de la rétinite pigmentaire.

"C'est la dégénérescence du neuro-épithélium rétinien". Le début de la maladie se manifeste cliniquement à un âge variable, le plus souvent entre dix et vingt ans. L'origine génétique est maintenant admise par tous : altération d'un gène qui se transmet sous des formes variables : hérédité dominante (rare), hérédité récessive simple ou liée au sexe.

Mais un facteur hypophysaire est possible et doit être retenu, devant l'association fréquente d'un syndrome hypophysaire sur la tendance quadrantique du déficit périmétrique et sur le fait que l'on observe des syndromes très proches dans les maladies acquises de l'hypophyse.

Mais d'après ces quelques observations, c'est bien le problème héréditaire qui se pose.

Une incidence familiale est commune et la consanguinité existe fréquemment. Nettelship (1909) trouve une évidence de l'hérédité dans 23 % des cas, et de l'hérédité avec consanguinité dans 3 % des cas, de consanguinité sans hérédité dans 23 % des cas.

Knapp (1948) établit que la rétinite pigmentaire est une anomalie abiotrophique et qu'elle a été observée par transmissions héréditaires dans 50 % des cas.

Il y a plusieurs opinions en ce qui concerne le type de l'hérédité imputée, mais trois types sont décrits.

1) Dominant : Ce type est rare et transmis par la femme et affecte également les deux sexes.

2) Récessif : Ce type est le plus commun des types et plus particulièrement dans les mariages consanguins. Le désordre est plus sévère avec début précoce.

3) Sexe linked : Ce cas est rare.

Le deuxième problème concerne l'intelligence de ces sourds-muets congénitaux. Est-ce que ces malades souffrent d'une idiotie congénitale primitive ou bien les troubles mentaux sont-ils secondaires à la privation des organes sensoriels en cause, ce qui alors pose un très important problème pédagogique.

Eicholz (1932) étudiant la capacité mentale des sourds-muets reconnaît que certains malades mentalement normaux ont été classés parmi les débiles par suite d'une erreur diagnostique durant leur enfance. Sur cette base, il considère que 18 % des sourds-muets sont d'un niveau à peine inférieur à 4 % "mentality defection".

Tredgold considère que la surdi-mutité survient en très petite proportion chez les idiots congénitaux. Ainsi, il apparaît que seuls quelques sourds-muets souffrent d'idiotie essentielle en plus de leur infirmité.

Les malades précités ont bien un certain degré de déficience mentale, mais le fait d'avoir pu travailler manuellement montre que s'ils avaient été éduqués, leur capacité mentale aurait pu s'approcher de la normale.

Quelle est la conséquence de la surdité sur la personnalité. Il est bien évident que le développement de l'ouïe et de la parole conditionne la personnalité. Même une légère surdité retarde les intellectuels ; la vie mentale de l'enfant est inhibée par son absence de pensée verbale.

La différence d'âge de ces sujets avec notre observation, incite à la prudence, mais il n'en demeure pas moins vrai que là encore, plusieurs faits cliniques concordent et peuvent permettre de considérer ce syndrome de Coockayne comme une abiotrophie.

Et si le pronostic lointain est incertain, l'on est en droit d'espérer une relative adaptation sociale de notre petite malade, si elle peut recevoir une éducation appropriée.

°°°

Il reste encore une variété rare de nanisme à envisager bien que la description de ce syndrome élimine toute ressemblance avec le syndrome de Coockayne. Le seul point commun est d'appartenir à la même famille de génopathie. Il s'agit de la progeria, décrite par Hutchinson et Gilford.

Tous ces cas sont semblables et si bizarres qu'ils s'imposent dès l'inspection et ne permettent aucun doute.

Il n'y a pas d'histoire familiale, les enfants sont normaux à la naissance ; après quelques mois, la croissance cesse pratiquement et des marques de sénilité apparaissent et gravent le corps : les traits creusés, le nez en bec de rapace, et cet aspect "d'oiseau à peine éclos". La chevelure est rare et a pratiquement disparu, la peau s'atrophie et se ride, les articulations se déforment, l'ossification

est précoce. Dans quelques cas, il y a une artériosclérose précoce. Généralement, il y a d'importants troubles mentaux.

La cause est entièrement inconnue : on a supposé une altération génétique entraînant des abiotrophies multiples, au niveau des différents récepteurs ; la possibilité d'un trouble métabolique lors de la fécondation ovulaire s'opposant au développement de certaines lignées cellulaires ne peut être exclue.

°°°

Historique de la famille

L'historique de la famille ne révèle rien d'essentiel, mais il est donné avec autant de détails qu'on peut en obtenir.

Historique de A.P.

A.P. âgé de 16 ans, l'aîné et le plus sévèrement atteint des deux, a été examiné plus fréquemment que son frère, à plusieurs reprises a été admis dans les hôpitaux.

Il est né chez lui, le 7 mars 1933, à la suite d'une maternité et d'un accouchement normaux, et pesait 3.402 g à la naissance. Il fut nourri au lait maternel pendant 7 mois et paraissait être un nourrisson normal.

La mère n'est pas sûre de ses premières étapes, mais vers 13 mois, il pouvait ramper et s'asseoir et dire quelques mots simples. Il fit sa première dent à un peu plus d'un an. Se nourrit lui-même à 16 mois et marcha à 2 ans ½.

La mère pense qu'il prit normalement du poids pendant la première année, mais on l'hospitalisa à Great Ormond Street Hospital à 13 mois à cause de son incapacité à marcher et l'on diagnostiqua alors un infantilisme.

Par la suite, il ne grandit pas normalement et sa mère pense qu'il est maintenant plus petit de figure et plus mince qu'il ne l'était à 5 ans et que sa parole est moins distincte et qu'il parle moins qu'à 7 ans.

On remarqua pour la première fois un tremblement lorsque l'enfant eut 2 ou 3 ans et celui-ci a persisté depuis, devenant plus important l'année dernière. Sa démarche a toujours été incertaine et il tombait facilement, particulièrement l'année dernière.

A six ans (en 1939), il fut hospitalisé à l'Hôpital Queen Elizabeth, Schadwell, dans le service du Dr O'Reilly, pour retard dans la croissance et régression dans la parole.

Son poids est de 3.515,40 g.

Sa taille de 93,98 cm

L'envergure de 91,44 cm

Il avait un tremblement violent décrit comme "type intentionnel". On dit qu'il avait une allure "plutôt vieille". Ses mains et ses pieds étaient relativement grands.

Il avait une certaine pigmentation de la peau du visage qui était sèche et ridée.

Il était microcéphalique (circonférence de sa tête : 43,815 cm) et montrait déjà une tendance à un valgus des pieds.

Une radio du crâne montrait une calcification qu'on pense être un hémangiome calcifié.

On lui fit quelques injections hormonales pour des testicules non descendus qui ne donnèrent aucun résultat.

Il n'y a aucune note sur ses fonds oculaires.

A 8 ans (1941) A.P. fut examiné et classé comme inéducable.

Son articulation défectueuse, sa démarche incertaine et son apparence de "vieil homme" avec des yeux creux furent remarquées. Il ne disait que quelques phrases courtes et ne pouvait absolument ni compter, ni lire, ni écrire.

Son âge mental était de 3 ans et 4 mois.

Son poids était de 11.793,6 g.

Sa taille de 92,71 cm.

Sa circonférence de tête : 43,13 cm (Dr Forbes)

A 12 ans $\frac{1}{2}$ (décembre 1945) il fut hospitalisé au West End Hospital pour maladies nerveuses (Dr Simpson). On remarqua qu'il était légèrement sourd et avait des dents cariées et ce en plus des points notés précédemment.

Le liquide céphalorachidien contenait 13 cellules par millimètre cube (lympho 96 %) et 100 mg d'albumine.

Une radio du crâne montra une calcification trabéculaire dans les deux hémisphères, dans le plexus choroïde et dans le cortex frontal et pariétal.

A 15 ans (janvier 1948), il fut hospitalisé à Queen Elizabeth Hospital, Hackney, on nota les observations suivantes.

Il avait eu des douleurs assez fréquentes dans les jambes et tombait souvent. Il était parfois incontinent.

Depuis sa sortie de l'hôpital, en mars 1948, il était devenu plus calme et plus triste avec une toux fréquente. Il est maintenant constamment incontinent. Sa surdité est maintenant presque totale. Il peut encore voir assez nettement, si les objets sont proches.

Il a eu la rougeole, la coqueluche, la varicelle, une pneumonie et la jaunisse (il y a 4 ans).

Historique de J.P.

J.P., âgé de 11 ans, est né le 7 avril 1938. Maternité et accouchement furent normaux et le poids à la naissance était de 3.628,8 g. Première enfance : normale.

La première dent apparut à plus de 12 mois. Il marcha à environ 2 ans $\frac{1}{2}$ et sa démarche a toujours été incertaine. Le tremblement fut moins accentué que celui de A.P., mais est devenu récemment plus marqué.

Son propre docteur dit que quand l'enfant eut 2 ans $\frac{1}{2}$, il ressemblait à son frère A.P.

Il a cependant grandi plutôt mieux que A.P. et demeure plus fort et moins microcéphalique.

Il fut examiné à 3 ans et on le trouva "plus petit que la normale et étriqué" avec une démarche instable, un grand tremblement et une articulation défectueuse.

Il avait soif le jour ; on remarque ses larges oreilles proéminentes.

A 4 ans $\frac{1}{2}$, il montra une salivation excessive mais celle-ci diminua vers 7 ans et n'est maintenant plus gênante.

On nota des dents cariées vers 6 ans.

Son âge mental à 7 ans était de moins de 3 ans. On ne prit aucune radio du crâne, on ne fit aucune observation de ses fonds d'oeil.

A 9 ans $\frac{3}{4}$, il fut hospitalisé à Queen Elizabeth Hospital, Hackney, et les observations sont les suivantes :

Depuis sa sortie de mars 1948, il avait peu changé ; son audibilité s'était probablement quelque peu affaiblie. Il est maintenant plus fréquemment incontinent que l'année précédente.

Il a eu la rougeole, la coqueluche, la scarlatine et une pneumonie (2 attaques).

° °

Examens cliniques :

A.P. est de très petite stature, le tronc particulièrement petit et les extrémités relativement grandes. Les jambes paraissent longues. Il a une lordose lombaire, un abdomen légèrement protubérant, pas de valgus, et une déformation (10°) de flexion constante et fixée des genoux.

Sa démarche est "trébuchante" ; il tombe souvent. On note un fort tremblement (type intentionnel).

Les points de pigmentation sont nombreux sur la tête et le cou, les bras et les jambes.

L'enfant est microcéphalique mais aucune pente du front, avec des oreilles proéminentes et les globes oculaires enfoncés.

La peau du visage est étirée et présente quelques rides, mais ailleurs, est d'une texture normale bien qu'elle soit sèche et plutôt sèche aux mains et aux pieds.

Les cheveux sont secs et fins et clairsemés. Les sourcils et les cils sont normaux.

Système cardiovasculaire : Pas d'artériosclérose en juin 1948, mais vers novembre 1948, il présente un épaissement artériel évident. Coeur non dilaté. Battements aortiques accentués. Pression artérielle 120/70.

Système respiratoire : normal, expansion légère de la poitrine.

Système digestif : Dents irrégulières, très cariées, certaines manquantes. Gencives hypertrophiées.

Abdomen : En janvier 1948, foie augmenté d'un doigt au-dessous de la marge costale

(jusqu'à 2 doigts $\frac{1}{2}$ vers novembre 1948). Rate élargie de deux doigts au-dessous du rebord costal .

Système uro-génital : Testicules bilatéraux non descendus. Aucune caractéristique sexuelle secondaire.

Système nerveux central : Pupilles légèrement irrégulières, très petites ; réagissant très légèrement à la lumière et à l'accommodation ; réponse très lente aux mydriatiques. Les autres nerfs craniens apparaissent normaux, hormis un accroissement rapide de la surdité au cours de l'année dernière qui s'avère maintenant presque complète.

Les membres sont raides mais pas précisément spasmodiques. Les réflexes sont vifs. Cutanés plantaires en flexion (plantar flexion).

Les fonds d'oeil présentent une "rétinite dégénérée du type pigmentaire poivre et sel". Atrophie optique avancée des deux yeux (Mr J. Minton, F.R.C.S.).

°°°

J.P. - Le tableau clinique est en général très semblable à celui de A.P.

J.P. est moins gravement atteint. Il est légèrement plus grand et semble plus pâle avec moins de rides et de pigmentation. Ses oreilles sont proéminentes. Son attitude est moins anormale.

La rate n'est que tout juste palpable ; le foie large d'un doigt ; la pression artérielle de 112/60. Pas d'artériosclérose évidente. Dents moins cariées. Atrophie optique moins marquée mais rétines identiques.

°°°

Mesures :

Les enfants furent mesurés en janvier 1948 et leurs mesures comparées à celles de leur frère normal âgé de 13 ans.

Mesurés à nouveau en novembre 1948, on nota une légère diminution de la taille de A.P. (5,08 cm) probablement due à une lordose et à une flexion accrue.

°°

Recherches de laboratoire :

Sang : des examens de laboratoire complets furent faits en janvier 1948 et les résultats sont établis comme suit (voir tableaux 2 et 3).

Tests Toxoplasmosis : Dr Sven Gaard (Stockholm) analysa le sérum de A.P. et de Mrs P pour les anticorps du toxoplasme. Celui de A.P. était négatif et celui de la mère donnait titre de 1/40 ce qui n'a aucune signification.

Des tests Toxoplasmosis furent également faits à l'hôpital des Enfants Malades (Hospital for Sick Children) Great Ormond Street, par les Dr J.A. Dudgeon et Dr I.A.B. Cathie sur J.P. et A.P., M.P. (la soeur) et Mrs P. (la mère). Leur rapport est le suivant :

- Test de neutralisation (Sabin, 1942) ; les résultats sur les 4 membres de la famille sont négatifs.

- Test de fixation complémentaire (Sabin, 1949), les résultats sur les 4 membres de la famille furent négatifs, après emploi d'un antigène purifié sur la suggestion de Sabin.

- Test toxoplasmin de la peau (Freukel, 1948); les résultats sur les 4 membres de la famille furent négatifs à 1/100.

- Test de mort (Sabin et Feldman 1948) ; ce test fut négatif sur J.P. et A.P., mais positif à 1/16 sur M.P. et Mrs P. Dans notre expérience

de tels titres ne semblent pas significatifs.

- Acides aminés urinaires au cours de la séparation chromatique ne montrent pas d'anomalie.

° °

Recherches radiologiques :

A.P. - Le crâne, dans son ensemble, est petit, normalement proportionné et avec un épais synciput. Il est parsemé de plusieurs zones de calcification dont l'emplacement exact dépend du rapport des systèmes ventriculaires avec le tissu cervical actuel. Il est évident que ceux-ci apparaissent parfois dilatés.

Il y a deux points principaux de calcification :

1) 2 zones bilatérales marbrées en forme de disque s'étendant juste latéralement aux cornes antérieures des ventricules latéraux, ceux-ci étant supposés d'une taille et d'une position normales.

2) Calcification bilatérale dans les régions latérale, frontale et bipariétale, qui est probablement près de la surface du crâne et peut effectivement être dans le cortex ou dans les méninges. Sa distribution suggère qu'elle suit les circonvolutions cérébrales. Il est concevable que de cette façon, chaque zone de calcification puisse résider dans les méninges ou les parois des ventricules dilatés.

La selle turcique est normale.

Les os dans l'ensemble sont plus petits et plus minces que ceux que l'on trouve habituellement dans un groupe d'enfants de cet âge. Il y a de légères marques d'ostéoporose des extrémités. L'âge de l'os est cependant dans les limites normales. Il y a une différence bien marquée entre le cortex et la médullaire et la seule anomalie structurale,

leur taille mise à part, est une légère rugosité généralisée du trabécule.

° °

Dentition :

Les racines gauche inférieure 6 et droite inférieure 6 existent et montrent des abcès chroniques apicaux.

Les gauches supérieures, 6, 4 et 3 et la droite supérieure 3 présentent des caries dentaires avancées.

La gauche supérieure 4 n'a pas encore percé.

Les gauches supérieures 2 et 1 et les droites supérieures 1 et 2 ont été extraites.

L'état de la dentition est normal pour un garçon de 15 ans.

° °

J.P. - L'apparence générale du crâne est semblable à celle de A.P. et la calcification paraît occuper les mêmes positions mais en moins important.

Les os présentent essentiellement des changements semblables à ceux de A.P. (Dir. C.J. Hodson).

° °

Dentition :

La droite supérieure 5 et la gauche supérieure 5 sont absentes.

La gauche supérieure C, la droite supérieure C, la gauche inférieure C, les droites inférieures C, D et E sont les seules dents de lait présentes et elles ont une absorption complète de la racine.

Aucune apparence d'infection périapicale.

L'état de la dentition se trouve être dans

les limites normales pour un garçon de 10 ans.

°°°

Etat mental :

On fait faire des tests d'intelligence aux quatre enfants de cette famille.

Le second et le quatrième enfant (garçon et fille) ont une intelligence moyenne d'après les résultats des tests. (Garçon âgé de 13 ans 11 mois : 1 q. 106 ; fille âgée de 7 ans et 8 mois : 1 q. 109).

A.P. dont l'âge chronologique est de 15 ans, a un âge mental de 2 ans et 3 mois. Ceci fut établi par le test Merrill Palmer (2 ans 3 mois) ; le test Stanford Binet révisé (2 ans 3 mois) et les normes de Gesell (2 ans 5 mois).

J.P. dont l'âge chronologique est de 9 ans 11 mois, a un âge mental de presque 2 ans $\frac{1}{2}$; les trois tests présentant une différence d'un mois : (Merrill Palmer, 2 ans 5 mois ; test révisé Stanford Binet, 2 ans 4 mois, et normes de Gesell, 2 ans 6 mois).

Les deux enfants sont classés idiots. J.P. marque une intelligence légèrement plus élevée qu'A.P. Il se peut que l'intelligence d'A.P. ait régressé un peu ces dernières années. Certaines observations indiquent que l'intelligence des deux enfants a régressé depuis leurs premiers tests en juin 1947. Ceci peut être dû à leur séjour à l'hôpital et être temporaire ou ce peut être une diminution actuelle de leur capacité intellectuelle. Les parents et les professeurs soutiennent ce dernier point de vue.

Bien que les deux enfants soient idiots, leur conduite est différente de celle des idiots de leur âge.

Les deux enfants jouent comme des enfants normaux de 2 ans et demi, excepté qu'ils ne

peuvent courir librement ça et là, mais ils ont toute la jovialité, les chaudes affections humaines et l'intérêt pour la vie des enfants types de 2 à 3 ans. Ils peuvent être très jaloux. On peut entrer en contact plus étroitement avec eux qu'on ne le fait habituellement avec des idiots et des imbéciles, ou même des défectueux supérieurs de leur âge chronologique.

Leur adaptation sociale est très bonne, ce qui explique le score légèrement plus élevé atteint par les deux enfants dans les normes de Gesell. Cette bonne adaptation sociale peut être due au fait qu'ils sont deux, aux parents qui ont fait de quelques enfants mal assortis, une famille affectueuse et unie ; l'idiotie paraît secondaire et c'est pourquoi l'impulsion à la croissance et au développement serait plus forte dans les premières années que dans les cas d'idiotie primaire.

Par contraste avec leurs réactions émotionnelles générales, qui sont au niveau de l'âge de 2 ans et demi, leurs mouvements de mains sont presque adultes. Ceci est probablement dû à la pratique et à la maturité.

Il y a entre les deux enfants une différence évidente de personnalité.

A.P. est celui qui va le plus de l'avant, l'extroverti.

J.P. est silencieux et renfermé, l'introverti.

Les résultats détaillés des tests d'intelligence sont annexés pour une comparaison future avec quelque cas similaire quelconque.

L'année dernière (janvier 1948 à janvier 1949) A.P. a développé une nette artériosclérose et il est devenu indubitablement plus faible et moins gai ; il est aussi devenu presque complètement sourd et complètement incontinent. Il a des bronchites et accès de toux fréquents et il est dans l'ensemble très frêle.

Il a eu une ou deux attaques avec perte de connaissance, mais pas de nette convulsion.

J.P. a montré peu de changements à l'exception d'une incontinence croissante. Ses yeux sont plutôt enfoncés mais son poids se maintient. Il a probablement une légère difficulté pour entendre mais aucune approche de surdité complète.

° °

DISCUSSION

Les faits cliniques extérieurs de ces deux frères semblent être :

1) la similitude qui existe entre eux et la différence qui existe entre eux et le reste de leur famille.

2) Leur apparence qui se compose de nanisme et d'une apparente sénilité, leur tronc exceptionnellement petit avec des extrémités disproportionnellement plus longues, une toute petite tête (qui ne présente pas les stigmates usuels de la macrocéphalie), une attitude caractéristique, un fort tremblement intentionnel ("intention") et une démarche plutôt chancelante. Ils présentent une certaine pigmentation qui n'est pas grande, un manque de graisse sous-cutanée plus marqué à la figure et un degré important d'infantilisme sexuel.

3) Une rétinite dégénérescente avec une pigmentation largement étendue sur tout le fond d'oeil et une atrophie optique assez avancée. L'apparence est exactement semblable à celle des cas de Cockayne (1936).

4) La calcification intracrânienne, qui est extensive, située principalement au voisinage des plexus choroïdiens ainsi que dans la région frontale.

5) Hépatomégalie pour les deux enfants et

splénomégalie seulement pour l'aîné.

6) Idiotie.

Ces faits ne semblent pas s'accorder avec un syndrome bien défini, mais les deux frères présentent une ressemblance marquée avec les deux cas publiés par Cooockayne en 1936 et redécrits en 1946 sous le nom de "Nanisme avec Atrophie de la Rétine et Surdité" (Dwarfism with retinal atrophy and deafness). Ces malades étaient un frère et une soeur respectivement âgés de 6 et 7 ans en 1936, deux des sept enfants ayant les mêmes parents, les autres étant normaux.

Ils étaient vraiment nains, d'un poids inférieur à la normale, avec une petite tête en lame de couteau ayant la forme de celle des malades décrits.

Ils présentaient un type identique de dégénérescence rétinienne : ces deux cas étaient mentalement très retardés, mais leur mentalité était difficile à évaluer.

Vers 1946, tous les deux étaient aveugles à la suite d'une atrophie optique et avaient des cataractes bilatérales. Ils étaient à ce moment complètement sourds, n'ayant été que légèrement sourds en 1936.

Cooockayne ne trouva aucune référence à des cas similaires précédents et fait un parallèle entre ces cas et la rétinite pigmentaire. Il établit que le type de pigmentation est essentiellement plus fin et plus diffus que dans la rétinite pigmentaire et il n'y a pas de larges dépôts de corpuscules osseux "pigments", caractéristique du dernier   tat. Et bien que la rétinite pigmentaire puisse s'accompagner de surdité, d'épilepsie, et d'altération mentale, on ne l'a jamais enregistrée associée au nanisme et à la microcéphalie.

Ces cas (ceux de Cooockayne) diff  rent des nôtres en ce qu'ils sont des cataractes et par

l'absence de calcification intra-cranienne et d'hépatosplénomégalie ; mais en dépit de ces différences considérables, il semble à peu près indubitable qu'ils soient du même type.

Cockayne n'observait aucun rapport possible entre ses propres cas et la progeria, mais il y a quelques similitudes importantes.

La progeria fut d'abord décrite par Hutchinson en 1886, Gilford en 1904 redécrit le cas d'Hutchinson qui, à cette époque, était mort à l'âge de 17 ans et présenta un autre cas personnel. Le premier, il donna à cet état le nom de Micromégalie (à cause des contrastes qu'il présentait avec l'acromégalie) mais plus tard, il l'appela Progeria.

Depuis lors, 20 cas classiques ont été décrits et un certain nombre d'autres cas présentant des similitudes mais non complètement typiques.

Les faits essentiels sont le nanisme, la perte de cheveux, une allure de vieux, la perte de graisse sous-cutanée, une peau sèche et détendue présentant quelques rides, de l'arthrite provoquant l'attitude typique, de l'ostéoporose et de l'artériosclérose.

Cette dernière est la cause de mort ordinaire qui peut être provoquée par la maladie coronaire ou un accident vasculaire cérébral avant l'âge de 20 ans. On dit que le niveau mental est généralement normal ou légèrement en dessous de la moyenne, mais il n'y a pas d'importants défauts mentaux parmi les cas classiques.

Nos deux cas présentaient en commun avec la Progeria, les points suivants :

- 1) Assaut de nanisme à environ 1 an.
- 2) Apparence sénile.
- 3) Arthrite bénigne.

- 4) Ostéoporose.
- 5) Relâchement de la peau du visage et une certaine pigmentation de la peau.
- 6) Calcification des vaisseaux sanguins.

Ils diffèrent de la progeria par :

- 1) Leur grande déficience mentale.
- 2) La microcéphalie, la circonférence de la tête dans la progeria étant pour l'âge plus petite que la normale, mais relativement grande pour la taille de l'enfant.
- 3) Dégénérescence rétinienne.
- 4) Taille disproportionnée des extrémités.
- 5) Calcification intracrânienne, et
- 6) Présence de cheveux.

La calvitie est de règle dans les cas classiques, mais n'est pas un fait essentiel, et il y a, par exemple, deux cas de Schondel (1943), où les cheveux sont présents bien que plutôt rares ; les deux cas de Schondel montraient aussi de la microphthalmie contrastant avec l'image ordinaire légèrement exophtalmique

Son article contient un excellent compte rendu de ce qui a été décrit à ce sujet et divise les cas décrits en classiques et atypiques.

En un ou deux points, leur tolérance au sucre légèrement anormale et la présence de calcification des vaisseaux sanguins, nos deux cas ressemblent au syndrome de Werner ou "progeria de l'adulte".

Nous avons essayé de montrer les points diagnostiques différentiels dans le tableau ci-dessous modifié légèrement depuis Thannhauser (1945).

Une autre condition à considérer est la toxoplasmose. La calcification intracrânienne est plus brutale et plus diffuse dans nos deux cas que celle qu'on décrit ordinairement, et les changements rétinien ne sont pas caractéristiques. Les réactions sérologiques n'ap-

puient pas le diagnostic. Il est aussi difficile d'envisager une infection maternelle quelconque provoquant ces états de choses dans certains membres de la famille.

La théorie la plus vraisemblable serait que les deux nains représentent un défaut simultané du plasma germinatif, semblable à celui de la progeria, probablement causé par un gène récepteur et provoquant des désordres endocriniens et métaboliques extensifs secondaires.

°°

RESUME

Deux frères nains microcéphaliques sont décrits avec les détails des recherches physiques et psychologiques. Diverses raisons permettent de dire que ce sont des cas de défauts simultanés de plasma germinatif, probablement dûs à un gène récepteur et que cet état est de même nature que la progeria.

°°

Les degrés de l'intelligence de Merrill Palmer et Binet sont des tests de type mixte et beaucoup des détails de tests au niveau du bas âge (c'est-à-dire au-dessous de 5 ans) sont des tests de performance. Certains détails des tests sont réussite ou échec ; d'autres tests sont mesurés à la fois par la vitesse et l'exactitude avec lesquelles on les fait.

Le test de Gesell utilise les normes de développement basées sur le comportement de beaucoup de jeunes enfants et sur la manière dont ils marchent, dont ils parlent, dont ils se saisissent d'objets, etc... à différents âges.

Les trois tests ont été utilisés pour l'exactitude avec laquelle ils les réalisaient aussi bien que pour l'intérêt qu'ils y portaient. Seuls les détails de tests réussis par A.P. et J.P. ont été mentionnés ici.

Tableau I

Mesures de A.P. et J.P. comparées à celles de leur frère normal

	A.P.	J.P.	Frère normal
Poids	15,025 kg	15,819 kg	
Taille	102,87 cm	111,76 cm	144,78 cm
Hauteur assis	53,34 cm	61,595 cm	
Mesure la plus haute (haut de la tête)-symphisis	44,72 cm	50,165 cm	
Mesure la plus basse (symphisis - plante du pied)	53,975 cm	57,150 cm	
Périmètre crânien	45,72 cm	49,212 cm	
Tour de poitrine	49,53 cm	53,97 cm	
Tour de taille (à la hauteur de l'ombilic)	52,07 cm	54,69 cm	
Envergure	98,107 cm	108,26 cm	
Longueur du bras	37,147 cm	40,947 cm	
Longueur du pied	17,78 cm	17,78 cm	

Tableau 2

Résultats des examens de laboratoire.

	A.P.	J.P.
Hb	92 %	96 %
R.B.C. s (gl. rouges)	4.750.000	5.000.000
W.B.C. s (gl. blancs)	8.400	12.000
	(P.54 % ; E 2% ; M 2 %)	(P 61 % ; E 3% ; L 32 % M 4 %)
Tests de Wassermann et Kahn	Négatif	Négatif
Tuberculine (test de la gelée)	Négatif	Négatif
Potassium	22,4 mg %	21,4 mg %
Phosphate	3,37 mg %	3,72 mg %
Phosphatase	17,4 unités	15,3 unités
Calcium	10,0 mg %	9,9 mg %
Cholestérol	195 mg %	240 mg %
Protéine	6,92	6,10
	(Albumine 4,99 ; Globuline 1,93)	(Albumine 4,86 ; Globuline 1,24)

Cl	600 mg %	588 mg %
Na	344 mg %	344 mg %
Urée	38 mg %	44 mg %
Clearance de l'urée	83 % de normal	78 % de normal
Thymol	4 unités	4 unités
Azote total non protéique	41 mg %	50 mg %

Tableau 3

URINE	Acide jaune	
	Acide jaune	Acide jaune
Acides aminés urinaires	Protéine (faible trace)	Protéine : néant
	Sucre : néant	Sucre : néant
	Dépôt : n.a.d.	Dépôt : n.a.d.
	44 mg/100 ml (tous deux dans les limites normales)	94 mg/100 ml
17 céstéroïdes	2,0 mg/24 heures	1,1 mg /24 heures
	(tous deux valeurs basses)	

Nous avons ainsi passé en revue les différents types de nanisme, que l'on peut considérer comme primaire, sans modification apparente des constantes biologiques.

DISCUSSION

-:-

FACTEURS INFLUENCANT LA CROISSANCE SOMATIQUE ET LE DEVELOPPEMENT

Un nain peut être défini comme un individu qui est plus petit que ses homologues.

La taille dépend de deux facteurs : la vitesse de croissance et la durée de celle-ci. La période de croissance est close lorsque les cartilages de conjugaison épiphysaire sont soudés.

Depuis l'époque où l'embryon est formé, les structures vont croissantes et se transforment ; la vitesse et le type de croissance dépendent largement et de l'hérédité et des caractéristiques cellulaires.

Les aberrations congénitales peuvent être causées par des mutations génétiques ou par des facteurs extrinsèques (maternel) qui portent en quelque sorte préjudice aux zones organisatrices des blastomères embryonnaires.

Il en est ainsi dans le mongolisme, le syndrome de Laurence, Moon et Biedl, l'agénésie ovarienne et certains nanismes dans lesquels il faut ranger le syndrome de Cooockayne. Pour que la croissance soit normale, il faut que l'apport calorique soit suffisant et que les matériaux soient assimilables par la cellule. Une déficience métabolique ou une anoxie peut être la cause d'un arrêt de croissance.

Quoi qu'il en soit, il est douteux que seuls

les moyens diététiques puissent réparer un arrêt de croissance. Il est probable que le petit appétit (et le régime pauvre qui en découle) soit le résultat et non la cause du trouble de croissance.

En addition aux facteurs extrinsèques et génétiques un certain nombre de glandes endocrines interviennent pour régulariser les processus de croissance ; l'importance et le temps d'action de l'hormone hypophysaire, de la thyroxine et des androgènes sont bien établis. De plus les hormones sexuelles peuvent jouer un rôle en inhibant l'hormone de croissance et en accélérant les processus d'ossification épiphysaire.

° ° °

Les grandes causes de nanisme

1° Maladies des os.

Chondrodystrophies et dysostoses multiples.

Rachitisme de tout type.

Troubles de l'ostéogénèse.

2° Troubles nutritionnels et métaboliques

Maladie coeliaque et fibrose du pancréas.

Maladie chronique rénale.

Insuffisance hépatique.

Insuffisance nutritionnelle et affections chroniques.

3° Troubles circulatoires et anoxie

Cardiopathie congénitale.

Pneumonie chronique (syndrome de Hamman riche).

4° Endocrinopathie

Hypothyroïdisme.

Puberté précoce.

Hypopituitarisme.

Types mixtes.

- 5° Retard de croissance de l'adolescence
- 6° Nanisme primitif constitutionnel.
 - a) familial,
 - b) sporadique,
 - c) syndrome d'agénésie ovarienne avec nanisme.
- 7° Cas non classés
 - Nanisme avec progeria.
 - Nanisme avec troubles mentaux.

De cette classification rapide, nous retiendrons les variétés de nanisme dits primitifs qui nous intéressent seuls ici.

Le terme de nanisme primitif a été appliqué à des nains chez lesquels il n'y a pas de retard des processus de développement ou une endocrinopathie évidente.

Ce nanisme qui est transmis par des gènes est illustré par le fait qu'il est une des caractéristiques de certaines tribus pygmées aborigènes. Dans d'autres cas, il peut être transmis par des gens normaux, ou aussi bien par des nains de la fratrie.

Plus fréquemment, il apparaît de façon sporadique dans des familles normales ; l'individu est généralement, mais pas toujours petit à la naissance, bien que né à terme. La croissance durant le premier âge est assez lente, les points d'ossification apparaissent approximativement dans les délais normaux et l'ossification paraît normale.

Le développement mental est moyen, l'apparition des caractères sexuels est normale et les caractéristiques de l'adolescence sont respectées.

En d'autres termes, l'enfant paraît se développer comme un adulte miniature, comparativement normal à l'individu sain, sauf par la taille. L'étiologie ne peut être qu'hormonale

- manque isolé d'hormone de croissance - sans qu'il y ait de déficit autre. Cette possibilité ne peut être exclue.

P.E. Smith et Mac Dowell ont décrit une déformation chez des souris naines, chez lesquelles manquaient les cellules éosinophiles de l'hypophyse. Quoi qu'il en soit, il semble également plausible que la capacité diminuée des récepteurs de croissance dépende de variations de caractères héréditaires ou de mutation, dont les effets ne sont pas transmis par voie endocrinienne. On voit un nanisme génétique dans les syndromes d'agénésie ovarienne : il y a une absence congénitale, et probablement génétique, du développement ovarien.

D'autres anomalies congénitales, telles que ptérygium coli, coarctation de l'aorte, sont fréquemment rencontrées.

Et si l'on a trouvé chez quelques femmes de taille normale une absence de développement ovarien, la plupart des malades ne dépassent pas la taille de 137,7 cm. Ce type de croissance somatique ressemble au nanisme primitif génotypique et non à un nanisme hypophysaire.

Si les points d'ossification sont seulement ébauchés, expliquant le grand retard de l'ostéogénèse, la maturité des traits se fait durant l'adolescence, comme chez un individu normal, bien que les organes sexuels demeurent infantiles. Ces malades n'ont pas le faciès enfantin que l'on voit dans le nanisme hypophysaire et ces faciès sont si caractéristiques et si identiques, avec leurs traits marqués, la mâchoire inférieure et le menton peu développés que l'on peut envisager le diagnostic à la simple inspection.

On démontre que ce nanisme n'est pas dû à une insuffisance ovarienne, par le fait que la castration d'une fille prépubérale entraîne

une accélération de croissance, du type eunuchôïde.

Dans ces cas, le nanisme ne peut être expliqué que par une modification génétique, ce qui amène à considérer ces cas comme un ensemble de génodystrophies, formant un véritable syndrome congénital à multiples formes cliniques.

CONCLUSIONS

--

IMPORTANCE ET RELATION DES DIFFERENTS FACTEURS
INTRINSEQUES ET GENETIQUES ET HORMONAUX SUR
LE DEVELOPPEMENT SOMATIQUE ET LA CROISSANCE

--

L'enfance et l'adolescence sont les périodes les plus intéressantes pour étudier les effets des troubles endocriniens. Chez les adultes, les endocrinopathies se manifestent ouvertement par des troubles métaboliques.

Durant la vie embryonnaire, les mêmes troubles métaboliques peuvent altérer la croissance et la différenciation tissulaire provoquant des déviations marquées par rapport à la morphologie normale, somatique et gonadique.

Ces modifications structurales sont des facteurs importants pour le diagnostic des endocrinopathies. D'un autre côté, le clinicien mal informé peut être égaré devant ces anomalies de développement, qui pourraient évoquer celles rencontrées dans les endocrinopathies. D'où l'importance des critères biologiques pour affirmer un dérèglement hormonal. D'autre part, il est admis que les facteurs génétiques peuvent agir directement sur les tissus, même s'ils sont adultes.

Sans l'intervention d'aucune sécrétion endocrine et que des anomalies somatiques de croissances dépendent uniquement directement

de mutations génétiques agissant sur l'organisme in utero. On a encore tendance à minimiser les différents facteurs qui régularisent la croissance.

Celle-ci et la différenciation histologique, commençant avec la fécondation ovulaire pour finir à l'âge adulte, dépendent à la fois de facteurs intrinsèques et de facteurs extrinsèques.

Parmi les facteurs extrinsèques essentiels au développement, il faut considérer les acides aminés, l'oxygène, vitamines nécessaires à la synthèse biologique et l'activité des systèmes enzymatiques. Un trouble nutritionnel ou une maladie causant un stress tissulaire, altérant un appareil peut entraîner un arrêt de croissance de l'organisme global ou partiel.

Les facteurs extrinsèques peuvent agir durant la vie foetale, comme on peut le voir dans le développement d'anomalies congénitales, quand la mère est atteinte de rubéole durant les deux premiers mois de la gestation ; et ceci pose le problème de la réalité de l'infection comme agent d'anomalies congénitales.

Certains auteurs français étudiant plusieurs cas de nanisme associé à un syndrome de Turner, considèrent cette anomalie comme due à une névraxite.

°°

Si l'on s'en tient à considérer l'ensemble des malformations congénitales, comme faisant un tout, dépendant de mutations génétiques, il faut cependant accorder toute la valeur à certaines observations qui associent un ensemble de signes endocriniens acquis sur un terrain congénital.

"Nos deux observations sont celles de deux jeunes filles répondant cliniquement, biologiquement et anatomiquement à un syndrome de Turner Albright,

qui présentaient d'autre part des lésions cérébro-méningées identiques (méningoencéphalite séreuse)".

Quelle liaison peut-on établir entre ces deux faits ?

1°) Celle de l'agénésie ovarienne tenant sous sa dépendance les troubles morphologiques et staturaux (le nanisme).

2°) Celle d'une coïncidence. Au même titre et au même temps que les anomalies de l'ovaire et que les troubles morphologiques s'observeraient des lésions cérébrales complexes.

(Verney et Wilkins attribuent ces malformations à un facteur génétique, se basant sur l'exemple des pygmées. Cependant dans les observations publiées aux U.S.A., les fratries des malades étaient normales).

3°) Celle d'une compression de l'hypophyse, inhibant la glande, mais en fait les examens biologiques contre-indiquent cette hypothèse. Le retard de croissance, d'autre part, peut faire défaut et ce syndrome peut être observé chez des jeunes filles de taille normale.

4°) Celle enfin d'une infection nerveuse pendant la vie utérine ; c'est l'hypothèse qui nous paraît la plus vraisemblable car elle groupe dans nos cas un certain nombre d'arguments.

a) des arguments anatomiques ; découvertes de lésions cicatricielles per-opératoires.

b) des arguments radiologiques : étage antérieur du crâne rectiligne et très oblique en bas et en arrière et dont le prolongement se situerait au bas-fond de la selle turcique, apophyses clinoides antérieures rognées et postérieures normales. Contrastant avec les signes radiologiques, signalons l'absence de signes cliniques d'atteinte cérébrale ou infundibulaire (mais il n'y a pas eu de ventriculographie).

c) des arguments thérapeutiques ; après ponction de la méningite séreuse, d'une part, il n'y a pas eu de récédive et il s'est produit une amélioration clinique et psychique importante.

Agit-on par suppression d'un obstacle ? Il n'en paraît rien. Par excitation des centres infundibulo-tubériens, si voisins de l'hypophyse ? C'est probable car l'on connaît la proximité de centre trophiques dans cette région.

Gérard Lefebvre et Merlen, étudiant la place des facteurs infectieux et toxiques dans la genèse des malformations congénitales admettent l'importance des accidents gravidiques sur le produit de conception, car il est bien établi maintenant que les tissus embryonnaires sont tous très sensibles à l'action des virus et des toxines. Il paraît vraisemblable à ces auteurs que l'infection perturbe l'embryogénèse, soit qu'elle intervienne directement sur l'organisation embryologique, soit plus tardivement sur un tissu en cours de différenciation ou d'évolution pour arrêter ou altérer son développement normal.

D'autre part, Bloch Michel et Trottot s'attachant à éclaircir l'étiologie des troubles du développement de l'enfant par l'étude des radiographies du crâne et des encéphalographies gazeuses, ont rapporté 9 observations qui vont des nanismes à des troubles plus discrets.

Les constatations sont identiques et voient dans ces lésions les séquelles de méningo-encéphalites anciennes susceptibles d'intervenir sur l'infundibulo-hypophyse ou sur les centres diencéphaliques, mais ils admettent une action directe.

Quoi qu'il en soit, le rôle capital des centres neuro-hormonaux est là encore mis en évidence pour expliquer la genèse des malformations congénitales. Gilbert Dreyfus a insisté sur

l'extrême fréquence des causes infectieuses dans un grand nombre d'endocrinopathies.

"Lichtwitz, publiant deux cas de nanisme se rapportant à un syndrome de Turner, rattache ce dernier au groupe des nanismes par perte de la réceptivité tissulaire.".

Selon eux, l'origine congénitale de l'aplasie ovarienne due à un trouble génétique de nature indéterminée lésant l'épithélium germinatif peut être affirmée en l'absence de tout autre facteur par l'absence sur les coupes de cellules génitales primordiales et par la présence d'autres malformations congénitales. Toujours, selon ces auteurs, ce nanisme serait à différencier des retards de croissance dûs à une réduction de réceptivité d'origine infundibulaire et devrait être rattaché à un nouveau groupe : nanisme tissulaire par altération anatomofonctionnelle des cartilages de conjugaison.

Si le développement de l'épithélium germinatif peut se trouver perturbé à un stade très précoce, par des lésions nerveuses et glandulaires d'origine centrale, les troubles de la réceptivité tissulaire paraissent avoir bien la même origine.

A la suite d'une maladie infectieuse ou d'une agression toxique maternelle, l'embryon humain à un stade plus ou moins précoce de son développement, présente des lésions cérébro-méningées, lésant les centres diencéphaliques, la région hypophysaire, et la glande elle-même, d'où les troubles de la sécrétion hormonale. avec pour corollaire, une perturbation dans le développement des cellules génitales (Jost).

Les différentes époques auxquelles peut apparaître l'infection expliquent les divers stades observés, depuis l'agénésie, rare, jusqu'à l'hypogénésie et aux ovaires rudimentaires décrits par Del Castillo.

Quant au nanisme, il semble bien que l'on puisse le rattacher à une réduction de réceptivité du cartilage de conjugaison d'origine hypophysaire.

En conclusion, "nous croyons que l'interprétation habituelle de ce syndrome de Turner doit être révisée au même titre que les autres malformations congénitales et considérée comme secondaire à une atteinte infectieuse ou toxique survenue in utero et ayant lésé gravement les régions infundibulo hypophysaires et diencéphaliques (Albeaux-Fernet).

°°

L'action des centres inducteurs appelés par les américains "regulators intrinsic" gouverne le type correct de croissance et la différenciation cellulaire est égale et si ce n'est plus importante que celle des autres facteurs précités.

Le génotype transmis conditionne donc le schéma de croissance et de constitution du futur individu. Ce plan peut être modifié à n'importe quelle époque de la vie, et du résultat final dépend le phénotype.

Mais si les gènes représentent le support héréditaire, les mutations peuvent le modifier. Dans l'embryon, primitif, la différenciation cellulaire est commandée par des centres organisateurs ; mais il est évident que les "genic hormones" peuvent circuler et exercer leurs actions loin de ces centres; ce n'est qu'à une période beaucoup plus tardive que les tissus deviennent spécialisés, tels que les glandes endocrines, qui sécrètent alors seulement d'autres hormones prenant en quelque sorte le relais par leurs activités métaboliques spécifiques.

En effet, certaines de ces glandes endocrines traduisent leur activité avec évidence

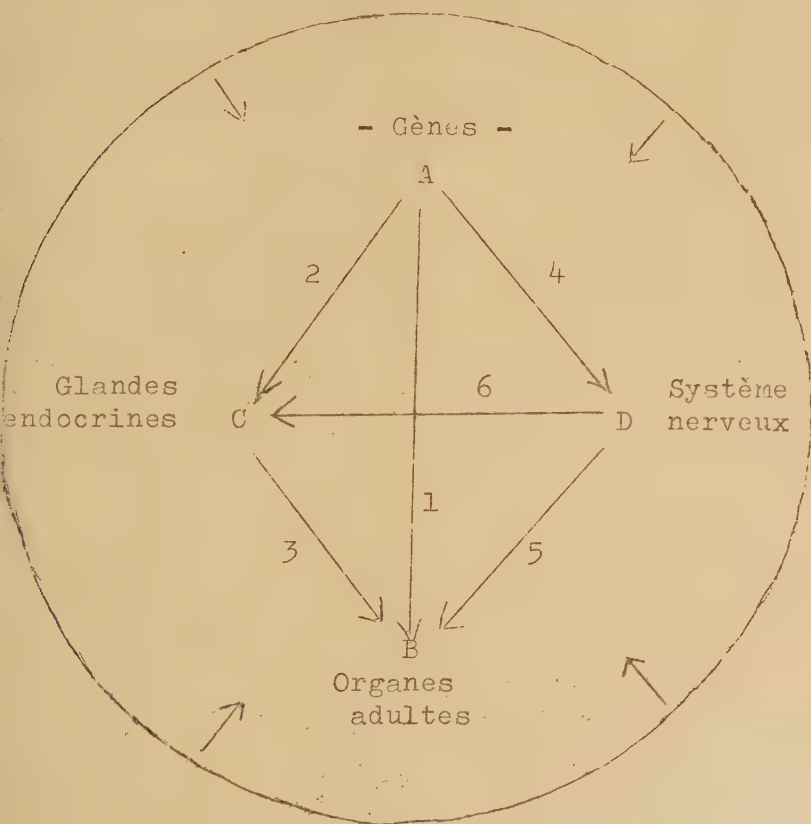
durant la vie foetale, tandis que d'autres demeurent muettes. Il faut donc admettre la prééminence des facteurs génétiques sur les centres organisateurs embryonnaires.

D'autre part, ces facteurs génétiques doivent continuer à exercer leur action, soit directement sur les récepteurs adultes, soit indirectement par relais neuro-endocrinien ; d'où la possibilité d'altération du phénotype à toute période.

°°

DIAGRAMME ILLUSTRANT L'ACTION DES FACTEURS GÉNÉTIQUES SUR LA CROISSANCE ET LE DÉVELOPPEMENT SOMATIQUE

(Schéma adapté de Bauer Julius : Constitution and disease - Applicated Constitutional pathology (New-York 1945)



- Facteurs extrinsèques -

1° Comme le montre le schéma (A - B), les facteurs génétiques peuvent agir directement sur les tissus sans l'intervention de C et D. Par exemple :

a) Les anomalies de croissance et de développement du corps (comme on l'a fait remarquer, certaines de ces anomalies peuvent être dues à l'action maternelle sur le corps ; le mongolisme peut être le résultat).

b) Différents types constitutionnels, directement héréditaires.

c) Variation de taille des organes sexuels ou inégale sensibilité aux stimuli hormonaux.

d) Tendance constitutionnelle à l'obésité ou à la maigreur.

Certains syndromes incomplets doivent être reportés à une anomalie congénitale des centres hypothalamiques. On rencontre de telles associations dans le syndrome d'agénésie ovarienne, le syndrome de Laurence, Moon, Bardet et Biedl, le syndrome de puberté précoce.

2° Les facteurs génétiques peuvent donner naissance à des variations de constitution des glandes endocrines d'un individu, lesquelles seront à leur tour responsables de troubles biologiques constitutionnels secondaires acquis (à la période pubérale, tendance à la thyroïdotoxicose. Ce type est indiqué par le trait A - C - D).

3° Les facteurs génétiques peuvent provoquer des anomalies congénitales du système nerveux. Toute anomalie des centres hypothalamiques altérera l'activité hypophysaire et par suite une ou plusieurs autres glandes (schéma A - D - C - B) comme dans certains cas de diabète insipide, ou bien affectera le métabolisme par voie sympathique (schéma A - D - B).

Ainsi envisagé de façon schématique, le cli-

nicien pourra déterminer si oui ou non, il y a une endocrinopathie initiale chez un malade présentant des anomalies du développement.

--:-

Vu :
Le Président :
signé : JULIEN MARIE

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

R E F E R E N C E S

--

- Archives of Disease in Childhood - Volume XI ..
1936.
- BELL J. - Treasury Of Human Inheritance - London, 1922, II, pt. 1.
- HEPBURN H.L. - Roy.Lon.Ophth.Hosp.Rep.London, 1908, XVII, pt. 2, 238.
- NETTLESHIP E. - Loc. cit. 343.
- USHER C.H. - Ibid., 1914, XI, pt. 2, 130.
- COOCKAYNE - Archives of disease in childhood (1936) - T. II - (page 53, vol. 21, n° 105).
- B.H. PETERSON - Journal Medical of Australia - Surdi-mutité congénitale avec dégénérescence pigmentaire - 9/12/1950 - 37 n° 24.
- Proceedings of the Royal Society of Medecine - Vol. 41, n° 6 Juin 1958, pages 349 et 350.
- BROC R., NICOLLE M. et JAUBERT de BEAUJEU A. (1935) Pr. Méd. 43, 786.
- COOCKAYNE E.A. (1936) - Arch. Dis. Childh. 11, 1 (1946) Ibid. 21, 52.
- FRENKEL J.K. (1948) - Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 68, 634.
- GILFORD H. (1904) Practitioner, 73, 188.

- HUTCHINSON J. (1886) - Med. Chir. Trans. , 69-473.
- MANSHOT W.A. (1940) - Nec. Tijd. Geneesk, 84, 3774.
- MITCHELL E.C. et GOLTMAN D.W. (1940) - Amer. J. Dis. Child. 59 - 379.
- SABIN A.B. (1942) - "Advances in Pediatrics" - Vol. 1 New-York.
- SABIN A.B. (1949) - "Pediatrics" Vol. 34 ; 443.
- SABIN et FELDMAN H.A. (1948) - Science, 108-660.
- SCHONDEL A. (1943) - Acta Pediatr. Stockh. 30 - 286.
- TALBOT N.B., BUTLER A.M., PRATT E.L., MAC LACHLAN, E.A. et THANNHEIMER.
- TALBOT J. 1945 - Amer. J. Dis. Child. 69, 267.
- THANNHAUSER S.J. (1945) Ann. Intern. Med. 23, 559 - 626.
- THOMSON J. et FORFAR, J.O. (1950) Arch. Dis. Child. 25 - 224.
- VARIOT et PIRONNEAU (1910) - Bull. Soc.Pédiat. Paris, 12 - 431.
- Archives Disease in Childhood - Volume XXV - 1950.
- A. SORBY - Recherches sur la génétique et la pathologie de la Rétinite Pigmentaire et d'autres Anomalies Congénitales.
Ann. Roy. Coll. Surg. England - Mai 1951 - 8, n° 5, p. 384.
- Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Ophtalmologie - Dégénérescences familiales et héréditaires - G. RENARD et M. FONTAINE
9/1955 - 2I 243 B IO pages 1 à 10.

LINKINS C.H. Jr. , SCOTT E.P. and HANDELMAN H.J..
Laurence - Moon - Biedl Syndrome, Am. J.
Dis. Child. 73 : 195 - 1947.

TALBOT, Nathan B., SOBEL, Edna H., Mc ARTHUR
Janet W., CRAWFORD John D.- Functional Endocri-
nology from Birth through Adolescence,
Cambridge , Mass. 1952, Commonwealth Fund,
Harvard University.

WARKANY, Joseph, FRANKENBERGER George S. and
Michel A. GRAEME - The Laurence - Moon - Biedl
Syndrome, Am.J.Dis.Child. 53 : 455, 1937.

BISLAND Theodore - The Laurence - Moon - Biedl
Syndrome - Am.J.Ophth. 34 : 874, 1951.

LURIE L.A. and LEVY S. ÷ The Laurence - Moon -
Biedl Syndrome J. Pediat. 21.793, 1942.

REILLY W. Anthony, and LISSER Hans - Laurence -
Moon,- Biedl Syndrome, Endocrinology,
16 : 337, 1932.

FRANCKE C. - The Gonads in Laurence - Moon -
Biedl Syndrome - J. Clin. Endocrinol.
10 : 108, 1950.

KESSEL I. - The Laurence - Moon - Biedl Syn-
drome - J. Pediat. 40 : 96, 1952.

AREY L.B. (1934) - "Developmental Anatomy"
page 464.

The Medical Journal of Australia - Volume II -
37ème année - 9/12/50 - Sydney - n° 24.

COLLEDGE L. (1942) - "The British Encyclopedia
of Medical Practice"- "Medical Progress,
1941, - 2" - page 52.

DAX E.C. (1940) - "Retinitis Pigmentosa",
The Quarterly Journal of Medicine,
Volume IX, page 263.

EICHHOLZ A. (1932) ("Study of the Deaf in
England and Wales". Report to the Minis-

ter of Health and President of the Board of Education, page 1.

EWING A.W.G. (1930) - "Aphasia in Children", Mental Welfare, Volume II, page 1.

EWING A.W.G. and EWING Irene R. (1947) - "Opportunity and the Deaf Child", page 2.

EWING Irene R. (1941) - "Psychological Aspects of Deafness". Proceedings of the Royal Society of Medicine, Volume XXXIV, page 315.

JACKSON, Dorothy (1950), Personal communication.

KNAPP F.N. (1948) - "Retinitis Pigmentosa" - Minnesota Medicine, Volume XXXI, page 157.

NETTLESHIP E. (1909) - "The Bowman Lectures. On some Hereditary Diseases of the Ophthalmic Society of the United Kingdom-1909, page 29.

PARSONS J.H. and DUKE - ELDER S. (1948) - "Diseases of the Eye - page 376.

SIRLES W.A. and SLAUGHTER H. (1943) - "Pigmentary Degeneration of Deafness", American Journal of Ophthalmology, Volume XXVI - page 961.

TREDGOD A.F. (1947) - Mental Deficiency, page 232.

WALSH F.B. (1947) - "Clinical Neuroophthalmology" - page 752.

BARDET S. (1920) - Thèse Paris.

BERGMAN B. et EDEN A.N. - Le syndrome de Laurence - Moon - Biedl - J. of Ped. nov. 1954, 45, n° 5, 605 (Bibliogr.).

- BERGOUGNAN et VIAUD - Syndrome de Laurence - Moon - Biedl chez le frère et la soeur : diversité des manifestations endocriniennes - J. Méd. Bordeaux, av. 1946 n° 7-8, 129-131.
- BEST F. et MUNCH H. - La dégénérescence diencéphalo-rétinienne (syndrome de Laurence - Moon - Bardet - Biedl) - Nervenarzt, 20 août 1952, 23, n° 8, 292-297 (Bibliogr.).
- GARCIN R., MAN H.X. et PIGUET B. - Syndrome de Laurence - Moon - Biedl (présentation de malade). - Rev. Neurol. sept. oct. 1945, 77, n° 9-10, 269-272, 6 fig.
- GRISLANIN J.R. - Les syndromes de Laurence - Moon - Biedl - Sem. Hôp. Paris, 2 juil. 1955, 31, n° 40, 2347-2349 (Bibliogr.)
- LAMY M. et coll. - Soc. Péd. Paris, séance du 19 mai 1953.
- SIORAC J. - Un cas de maladie de Laurence - Moon - Bardet - Biedl (point de vue génétique) - Thèse Paris, 1953, n° 812, 66 pages.
- TOURAINÉ A. et SAULNIER M. (Melle) - Maladie de Laurence - Moon - Bardet - Biedl - Ann. Derm. Syph. nov-déc. 1942, n° 11-12, 500-501.
- LAWSON WILKINS - Diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 1ère édition 1953. Chapitres 1, 3 et 5.
- ALBEAUX-FERNET - Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris - 1949 - p. 424 à 436. "Les retards de croissance d'origine cérébrale".
- LEFEBVRE et MERLEN : Semaine des Hôpitaux de Paris - 22 octobre 1948 - p. 2541 à 2546. "La place de la rubéole et des

autres maladies infectieuses ou toxiques survenues en cours de gestation dans la genèse des malformations congénitales."

Bulletin de la Société de Médecine des Hôpitaux de Paris - 1948 - p. 1175 à 1186.

"Syndromes endocriniens et méningo-encéphalites occultes."

LICHTWITZ- "Traitement des nanismes par les hormones génitales". Semaine des Hôpitaux de Paris - 18 janvier 1949 - p. 185 à 212.

